

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR INGÉNIEUR

par

Yvon QUÉROU

Ingénieur-Chimiste E.S.C.I.L.

Première Thèse

ÉTUDE DE L'ACYLATION
DES CYCLOHEXANONES SUBSTITUÉES EN 3

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNÉES par la FACULTÉ

Soutenues le 6 Mai 1967 devant la Commission d'Examen :

MM. J. DREUX

Président

G. DESCOTES

A. LAURENT

} Membres du Jury

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR INGÉNIEUR

par

Yvon QUÉROU

Ingénieur-Chimiste E.S.C.I.L.

Première Thèse

ÉTUDE DE L'ACYLATION
DES CYCLOHEXANONES SUBSTITUÉES EN 3

Deuxième Thèse

PROPOSITIONS DONNÉES par la FACULTÉ

Soutenues le 6 Mai 1967 devant la Commission d'Examen :

MM. J. DREUX

Président

G. DESCOTES

A. LAURENT

} Membres du Jury



DOYENS HONORAIRES

MM. LONGCHAMBON, MOUSSA, GAUTHIER Henri.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. de LARAMBERGUE, SOLLAUD, MENTZER, MOUSSA, JAFFARD, EYRAUD Henri, DEJARDIN, VIRET, DUFAY Jean

DOYEN

M. BRACONNIER

ASSESSEURS

MM. MESNARD
BOLIDIN

PROFESSEURS

MM. LONGCHAMBON	Minéralogie
PRETTRE	Chimie industrielle
COURTY	Chimie-Physique
KUHNER	Botanique
MALECOT	Mécanique rationnelle et appliquée
PARIS	Chimie minérale
AUMERAS	Chimie générale II
JANIN	Physique générale
FLANDRIN	Géologie appliquée
BERNARD	Physique industrielle
NIGON	Zoologie expérimentale
GAUTHIER Henri	Géologie générale
WAUTIER	Zoologie
CHOPIN	Chimie biologique
CUEILLERON	Chimie
BRACONNIER	Calcul différentiel et intégral
EYRAUD Charles	Chimie-Physique appliquée
SARAZIN	Physique nucléaire
BOLIDIN	Microbiologie et Mycologie
PERES	Physiologie
MESNARD	Electronique
GRANDMONTAGNE	Physique
BOUTILLIER	Minéralogie

MM. LAFOUCRIERE	Physique nucléaire théorique
DREUX	Chimie organique
TEICHNER	Chimie industrielle
PAVANS de CECCATTY	Zoologie
MERLIN	Chimie analytique
DUFAY Maurice	Physique de l'atmosphère
PHILBERT	Physique nucléaire
COHEN-ADAD	Chimie
DAVID Louis	Géologie générale
CHANEL	Psychophysiologie
MAURY	Méthodes mathématiques de la physique
DEPRAZ	Physique nucléaire
GAUTHIER Jean	Chimie
GAUME	Physique expérimentale
UZAN	Physique
LEGAY	Biologie animale
LAFORGUE	Physique
GERMAIN	Chimie
CHENEVOY	Géologie appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	FERON	Mathématiques
	GINET	Zoologie
	ASCH	Physique
	MICHEL Pierre	Minéralogie
Mlle	MAITROT	Physique
	GEVIN	Géologie générale
	PONASSE	Mathématiques
	d'INCAN	Physique C. S. U.
	LEFEBVRE	Mathématiques
	PERNET	Mathématiques
	CHERY	Physique
	BERGEON	Physique C. S. U.
Mlle	GAUTHERON	Chimie biologique
	DESCOTES	Chimie organique
	ERBEIA	Physique
Mme	ERICSON	Physique générale
	LEMOIGNE	Botanique
	MARTEL	Mécanique
	MATHIEU	Mécanique des fluides
	MICHEL Georges	Biochimie

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	PICARD Philippe	Mathématiques
	DEMARCO	Géologie générale
	LEBRETON	Biologie végétale
	DAVID Jean	Biologie animale
	TOUSSET	Chimie propédeutique
	FEUVRAIS	Physique-Electricité
	SCHMITT	Physique C. P. E. M.
	LAURENT	Chimie organique
	ROT	Mathématiques
	BETHOUX	Mathématiques T. M. P.
Mlle	CALAIS	Mathématiques
	GUSAKOW	Physique
Mlle	THOMAS	Chimie minérale
	AUBIN	Analyse numérique
	BUCHWALTER	Mathématiques
	BOUZON	Mathématiques C. S. U.
	COSNIER	Psychophysiologie
Mlle	LAMOURE	Biologie végétale
	PORTHAULT	Chimie C. S. U.
	VALLET	Chimie macromoléculaire
	HAUGAZEAU	Analyse numérique
	ENAY	Géologie
	BERTHET	Biologie végétale C. P. E. M.
	BRUN	Biologie animale
	DELMAU	Physique
	EL BAZ	Physique-Electricité
	FONTANGES	Physiologie
	HUET	Chimie C. P. E. M.

MAITRE DE CONFERENCES ADJOINT

M.	PIERRON	Chimie
----	---------	--------

CONSEILLER ADMINISTRATIF

M.	BURNET
----	--------

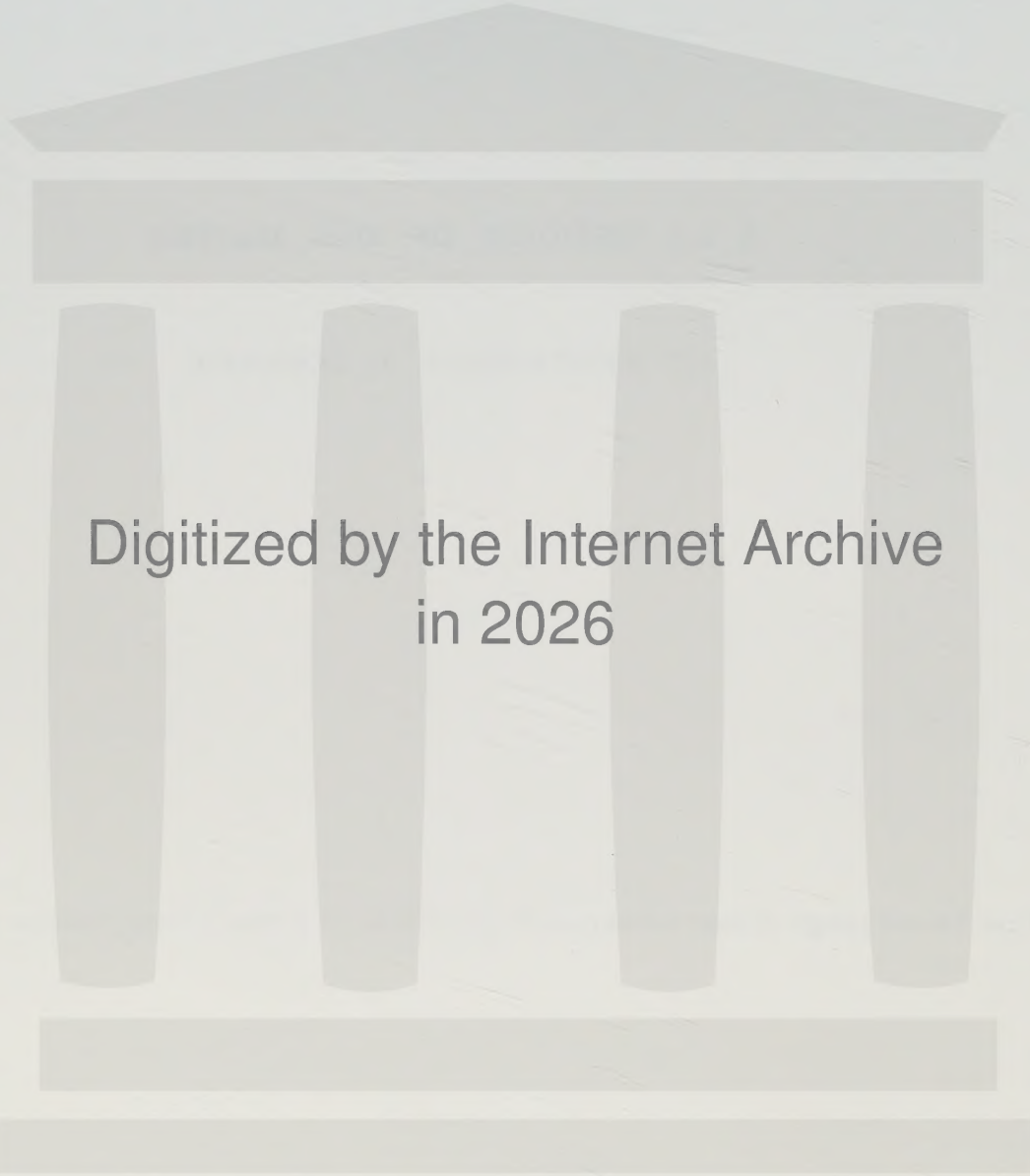
SECRETAIRE PRINCIPAL HONORAIRE

M.	ROUX
----	------

A LA MEMOIRE DE MON MAITRE

LE PROFESSEUR J. COLONGE

Ultime témoignage d'une admiration profonde et d'une respectueuse gratitude



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553403_0004

A MONSIEUR G. DESCOTES

PROFESSEUR DE CHIMIE ORGANIQUE
A LA FACULTE DES SCIENCES DE LYON

CHEF DE LABORATOIRE
A L'ECOLE SUPERIEURE DE CHIMIE INDUSTRIELLE DE LYON

En témoignage de ma bien vive reconnaissance

CE TRAVAIL EST DEDIE A MA MERE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA FEMME

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

Le présent travail a été effectué de 1963 à 1967 dans le Laboratoire de Chimie Organique 2 de la Faculté des Sciences de Lyon.

Avant de l'exposer, nous tenons à rendre un ultime hommage à Monsieur le Professeur J. COLONGE, notre premier Maître, dont la disparition subite nous a douloureusement frappé. Nous le remercions pour la sollicitude et la profonde humanité avec lesquelles il nous a constamment conseillé et fait profiter de son grand savoir en Chimie Organique.

Que Monsieur le Professeur G. DESCOTES trouve ici l'expression de nos plus sincères remerciements pour l'attention constante avec laquelle il a dirigé et guidé nos travaux et pour la façon dont il a su nous inculquer l'esprit de recherche.

Nous remercions Monsieur le Professeur J. DREUX pour l'honneur qu'il nous a fait en voulant bien accepter de présider notre Jury et pour la collaboration que son Service nous a apportée.

Nous sommes heureux de remercier Monsieur A. LAURENT Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Lyon d'avoir accepté de faire partie de notre Jury.

Que monsieur le Professeur R. PAUL, Directeur Scientifique de la Société des Usines RHONE-POULENC soit assuré de toute notre gratitude pour l'aide matérielle qui a permis de mener ce travail à sa fin. Nous remercions également Monsieur P. LAFONT, Directeur du Centre de Recherches de SAINT-FONS pour l'intérêt qu'il a manifesté à l'égard de nos travaux.

Nous n'oublions pas ce que nous devons à Messieurs les Professeurs de l'Ecole Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon dont l'enseignement nous a été précieux.

Nous exprimons tous nos remerciements au personnel du Laboratoire de Microanalyse C. N. R. S. de Lyon en particulier à Messieurs R. SEMET et M. ROCHE pour leur collaboration amicale et dévouée.

Nous tenons à remercier le Service de Résonance Magnétique Nucléaire de M. J. DELMAU et en particulier M. J. C. DUPLAN dont l'aide nous a été précieuse au cours de ces recherches.

Que ma femme et Madame MERLE soient assurées de ma gratitude pour la collaboration qu'elles ont apportée à la rédaction de cet exposé.

Ce travail a été réalisé dans une atmosphère agréable et sympathique grâce à la bonne humeur et à l'entrain de tous nos camarades de laboratoire qui trouveront ici l'expression d'une sincère amitié et d'un souvenir constant.

ABREVIATIONS EMPLOYEES

ABREVIATIONS GENERALES

Ac	: acétyle
tBu	: tertibutyle
Et	: éthyle
cpv	: chromatographie en phase vapeur

ABREVIATIONS INFRAROUGE

ν	: vibration de valence
ν_{as} et ν_s	: vibration de déformation assymétrique et symétrique
γ	: vibration de déformation hors du plan

Les absorptions sont exprimées en cm^{-1}

F	: absorption forte
f	: " faible
ff	: " très faible
M	: " moyenne
L	: " large

ABREVIATIONS DE R. M. N.

δ	: glissement chimique exprimé en parties par million(ppm) avec comme référence interne le tétraméthylsilane
J	: constante de couplage en cycles par seconde (cps)
s	: singlet
d	: doublet
t	: triplet
q	: quadruplet
m	: multiplet

Les spectres de R. M. N. sont généralement réalisés dans le tétrachlorure de carbone ($\frac{1}{2}$ 20 %).

TABLE DES MATIERES

	Pages
<u>INTRODUCTION</u>	1
 <u>PREMIERE PARTIE</u>	
PREPARATION ET ACETYLATION DES CYCLOHEXANONES SUBSTITUEES EN 3	
 <u>CHAPITRE I</u> : Préparation des cyclohexanones substituées en 3	
- Partie théorique	5
- Partie expérimentale	7
 <u>CHAPITRE II</u> : Acétylation des cyclohexanones substituées en 3 par l'anhydride acétique en présence de trifluorure de bore.	
- <u>Partie théorique</u>	13
I. Bibliographie	
II. Etude de la réaction	14
III. Résultats obtenus	20
- Interprétation des résultats	21
O. acétylation	23
- <u>Partie expérimentale</u>	24
 <u>CHAPITRE III</u> : Acétylation d'énamines des cyclohexanones substituées en 3 par le chlorure d'acétyle.	
- <u>Partie théorique</u>	A. <u>Etude des énamines</u> 31
I. Bibliographie	
II. Etude de la réaction	32
III. Résultats obtenus	36
- Etude des résultats	39

	B. <u>Acétylation des énamines</u>	41
I.	Bibliographie	
II.	Etude de la réaction	41
III.	Résultats obtenus	43
	- Etude des résultats	45
- <u>Partie expérimentale</u>	A. <u>Synthèse des énamines</u>	47
	B. <u>Acétylation des énamines</u>	50
	C. <u>β-énamino-cétones</u>	53

CHAPITRE IV : Séparation et identification des β -dicétones isomères

I.	Séparation des isomères	57
II.	Constantes physiques	58
III.	Etudes spectrales	59
	1. Généralités	
	2. Etude des spectres de R. M. N.	61
	3. Etude des spectres I. R.	64
	4. Etude des spectres U. V.	66
	5. Etudes comparatives	69
IV.	Dérivés cristallisés	71

DEUXIEME PARTIE

SCISSION DES ACETYL-2 CYCLOHEXANONES

CHAPITRE I : Action des agents alcalins sur les β -dicétones

- <u>Partie théorique</u>		77
I.	Bibliographie	
II.	Etude de la réaction	78
III.	Résultats obtenus	80
IV.	Identification des acides cétoniques	83
- <u>Partie expérimentale</u>		88

CHAPITRE II : Réduction des acides cétoniques

- <u>Partie théorique</u>	97
I. Généralités	
II. Résultats obtenus	97
1. Etude des spectres de R. M. N.	98
2. Etude des spectres de masse	104
- <u>Partie expérimentale</u>	107

<u>CONCLUSIONS GENERALES</u>	114
------------------------------	-----

<u>DONNEES TECHNIQUES</u>	115
---------------------------	-----

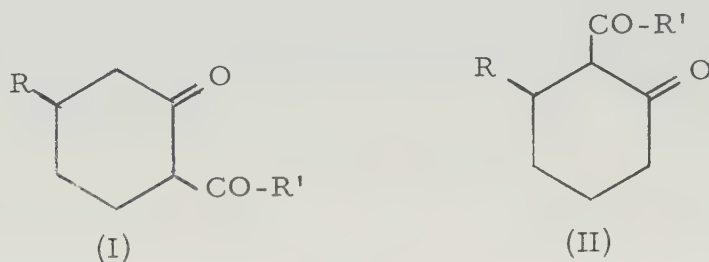
<u>CHROMATOGRAPHIE EN PHASE VAPEUR</u>	117
--	-----

<u>SPECTRES I. R. - SPECTRES R. M. N.</u>	121
---	-----

<u>INDEX BIBLIOGRAPHIQUE</u>	137
------------------------------	-----

INTRODUCTION

La mobilité des atomes d'hydrogène en α de la fonction carbonyle des cyclanones, facilite l'énolisation et l'attaque des réactifs électrophiles et en particulier les réactions de C-acylation qui conduisent à des β -dicétones. Si la cyclanone est substituée de façon dissymétrique, l'influence du substituant R oriente la réaction de C-acylation et deux acyl-2 cyclanones (I) et (II) peuvent se former dans des proportions qui doivent dépendre du substituant envisagé :



L'objet de notre travail est d'étudier les réactions de C-acétylation d'alcoyl- et aryl-3 cyclohexanones et les propriétés des β -dicétones ainsi synthétisées.

Bien que LESER ait, dès 1900 (1)(2) isolé l'acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanone (I - R = R' = CH₃), les β -dicétones susceptibles de se former sont peu étudiées; dans la première partie de nos travaux, notre but sera de les isoler et les caractériser afin de préciser l'attaque électrophile selon la nature du substituant.

Sous l'action d'agents alcalins, les β -dicétones se scindent en α de l'une des fonctions carbonyles. La rupture du cycle conduit à un acide cétonique susceptible de donner un acide saturé. La seconde partie précise l'orientation de la coupure alcaline en fonction du substituant sur le cycle et indique les preuves de structure des β -dicétones.

PREMIERE PARTIE

PREPARATION ET ACETYLATION DES CYCLOHEXANONES

SUBSTITUEES EN 3

CHAPITRE I

PREPARATION DES CYCLOHEXANONES SUBSTITUEES EN 3

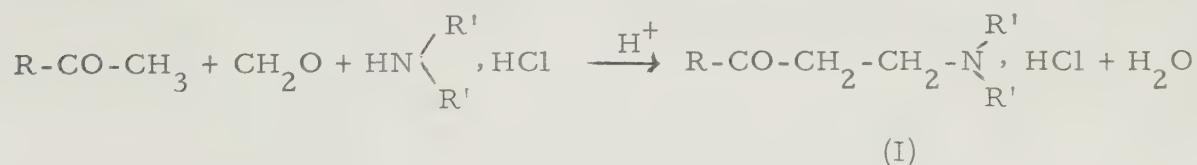
PARTIE THEORIQUE

Un mode de préparation des alcoyl-3 cyclohexanones consiste à utiliser les alcools correspondants (3)(4)(5) dont les synthèses sont souvent longues et difficiles.

Nous avons préféré la méthode de NOVELLO (6) adaptée par BERGMANN et BLUMBERG (7) à celles de WALKER (8) ou de GILL et LIONS (9). Cette méthode consiste à condenser le chlorhydrate d'une base de Mannich d'alcoyl, ou arylméthylcétone sur l'acétylacétate d'éthyle en milieu basique. Cette condensation s'accompagne d'une cyclodéshydratation. L'ester ainsi formé est hydrolysé et décarboxylé puis l'alcoyl- ou aryl-3 cyclohexène-2 one ainsi obtenue est hydrogénée.

I - PREPARATION DES CHLORHYDRATES (11)(12)(13)

Elle se fait par une réaction de Mannich entre une alcoyl, ou arylméthylcétone et le chlorhydrate d'une amine secondaire :



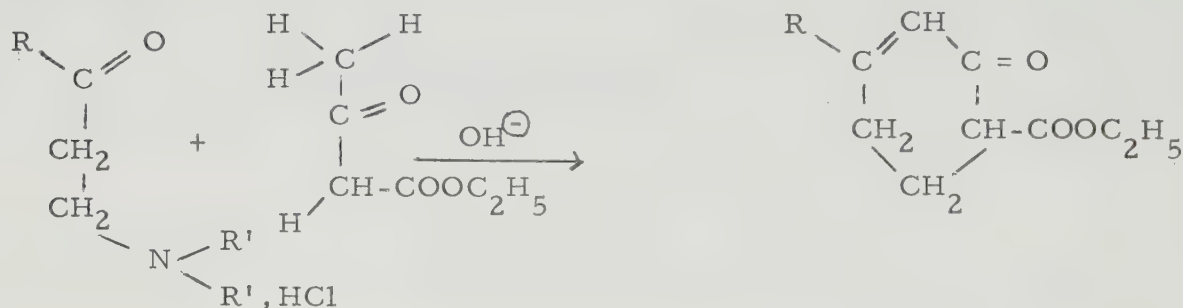
Nous avons utilisé des méthylcétones dans lesquelles

$R = C_6H_5$ et $R = tBu$ aussi cette réaction de substitution ne peut se faire que sur le méthyle et il n'y a pas possibilité d'isomérisation.

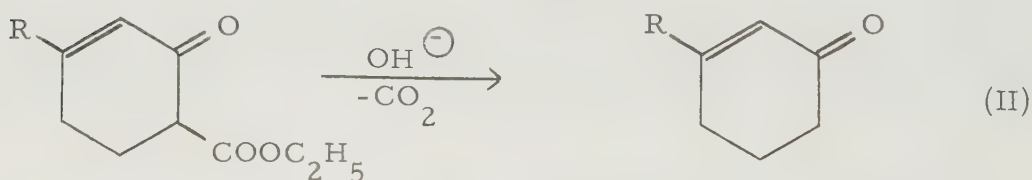
II - PREPARATION DES ALCOYL- OU ARYL-3 CYCLOHEXENE-2 ONES

Ces cétones sont synthétisées par une méthode voisine de la réaction de Michael (10)

a) Condensation du chlorhydrate sur l'acétylacétate d'éthyle en milieu basique :



b) Hydrolyse et décarboxylation des β -céto esters :



III - HYDROGENATION DES CYCLOHEXENONES



PARTIE EXPERIMENTALE

Les alcoyl- et aryl-3 cyclohexanones utilisées sont les suivantes :

- méthyl-3 cyclohexanone : produit commercial
- phényl-3 cyclohexanone
- tertibutyl-3 cyclohexanone

Nous disposons de chlorhydrate de diméthylamine, d'acétyl-acétate d'éthyle, d'acétophénone et de pinacolone;

I - PREPARATION DES CHLORHYDRATES



Mode opératoire général

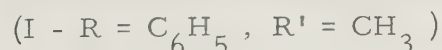
La méthode de KOST et ERSHOV (13) est celle qui a fourni les meilleurs rendements.

Un mélange d'une mole de cétone, 1,16 mole de chlorhydrate d'amine secondaire et 1,12 mole de formaldéhyde est dilué par 600 cm³ d'alcool éthylique. Après addition de 2 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, on chauffe à reflux de 1 h à 5 heures.

Le solvant est chassé et le milieu réactionnel est laissé à la cristallisation. Le chlorhydrate précipité par refroidissement est lavé à l'éther et séché. La cristallisation est parfois favorisée par l'addition de 200 à 300 cm³ d'acétone au milieu réactionnel.

Résultats expérimentaux

- a) Chlorhydrate de diméthylamino-3 propiophénone



Réactifs

- Acétophénone : 120 g (1 mole)
- Chlorhydrate de diméthylamine : 94 g
- Formaldéhyde : 34 g
- Acide chlorhydrique concentré : 2 cm³
- Alcool éthylique : 60 cm³

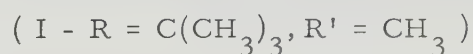
Le mélange est mis à reflux pendant 1 heure.

Par refroidissement on obtient 177 g de chlorhydrate.

Rdt = 83 % Cristaux blancs F (éthanol) = 153°

en accord avec KOST et ERSHOV (13).

b) Chlorhydrate de diméthylamino-1 diméthyl-4, 4 pentanone-3

Réactifs

- Pinacolone : 60 g (0,6 mole)
- Chlorhydrate de diméthylamine : 56 g
- Formaldéhyde : 20 g
- Acide chlorhydrique concentré : 1 cm³
- Alcool éthylique : 30 cm³

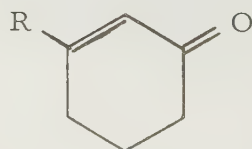
Le mélange est mis à reflux pendant 4 heures 30.

Par refroidissement on obtient 110 g de chlorhydrate.

Rdt = 95 % Cristaux blancs déjà préparés par KOST

et coll. (19) F (éthanol) = 95°

II - PREPARATION DES ALCOYL- OU ARYL-3 CYCLOHEXENE-2 ONES



(II)

Mode opératoire général

Nous avons apporté quelques modifications à la méthode de BERGMANN et BLUMBERG (7). Le tertibutylate de sodium est remplacé par la potasse alcoolique et la saponification et la décarboxylation sont réalisées directement sur le milieu réactionnel après la réaction de Michaël. Ceci rend la préparation beaucoup plus rapide.

Dans un ballon tricol de 2 litres muni d'une agitation centrale, d'un réfrigérant ascendant et d'une boule à brome, 1,08 mole (excès 30 %) de potasse en pastilles sont dilués par 1400 cm³ d'éthanol. Après dissolution on coule rapidement 0,83 mole d'acétylacétate d'éthyle avant de rajouter 0,83 mole de chlorhydrate. Le milieu réactionnel est mis à reflux quelques heures sous agitation. Puis la moitié de l'alcool éthylique est évaporée et on rajoute 500 cm³ d'eau avant de chasser le reste du solvant.

On verse alors dans le milieu réactionnel 500 cm³ d'une solution aqueuse de potasse 20 % (200 g/l) et on chauffe 4 à 5 heures à reflux.

Après refroidissement et neutralisation, la couche organique est décantée et la solution aqueuse extraite à l'éther. Les solutions éthérées sont lavées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées. La cyclohexènone est isolée par distillation.

Résultats expérimentaux

a) Phényl-3 cyclohexène-2 one (II - R = C₆H₅)

Réactifs

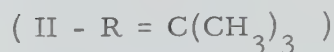
- Chlorhydrate (I)	: 177 g (0,83 mole)
- Acétylacétate d'éthyle	: 108 g
- Potasse	: 60 g (excès 30 %)
- Alcool éthylique	: 1400 cm ³

Le milieu réactionnel est chauffé 5 heures à reflux.

Après saponification et décarboxylation, on obtient à la distillation 76 g de cétone cristallisant aussitôt.

$$\text{Rdt} = 53 \% \quad \text{Eb}_{18} = 150-151^{\circ}$$

Cristaux jaune clair F (éthanol) = 63° en accord avec JOHNSON et BELEW (14).

b) Tertiobutyl-3 cyclohexène-2 one (9)Réactifs

- Chlorhydrate (I)	: 64 g (0,33 mole)
- Acétylacétate d'éthyle	: 43 g
- Potasse	: 24 g (excès 30 %)
- Alcool éthylique	: 500-600 cm ³

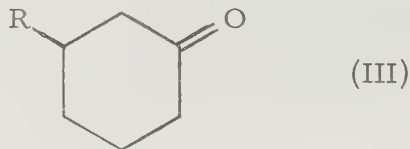
Le milieu réactionnel est chauffé 9 heures à reflux.

Après saponification et décarboxylation on obtient à la distillation 17 g de cyclohexènone.

$$Rdt = 34 \% \quad Eb_{15} = 114-116^\circ \quad n_D^{25} = 1,4878$$

Constantes physiques en accord avec la littérature (9) (15)

Spectre I. R.	1670 cm ⁻¹ : ν C=O
	1620 cm ⁻¹ : ν C=C

III - PREPARATION DES ALCOYL- OU ARYL-3 CYCLOHEXANONES1. HydrogénationMode opératoire général (7)

Dans une fiole à hydrogéner, sont placés 1 g de cyclohexènone en solution dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 0,2 g de charbon palladié à 10 % comme catalyseur. La fiole est préalablement purgée à l'azote et l'hydrogénation est poussée jusqu'à fin d'absorption.

Le catalyseur est filtré, le solvant évaporé et la cyclohexanone est isolée par distillation.

Remarques

- Il suffit d'employer 0,05 g de charbon palladié à 10 % par gramme de cyclohexènone.
- Le Nickel Raney peut être employé avec succès en opérant sous pression.

2. Oxydation chromique

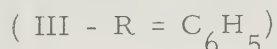
La spectrographie infrarouge et la chromatographie en phase gazeuse sur colonne Apiezon L (20 %) à 180°, indiquent la présence de phényl-3 cyclohexanol en mélange avec la phényl-3 cyclohexanone. La cétone et l'alcool n'étant pas séparables par distillation, le milieu réactionnel est soumis, après hydrogénation totale, à une oxydation chromique suivant la méthode de BOYD et CLIFFORD (16).

Mode opératoire général

Le mélange sulfochromique utilisé contient 60 g de bichromate de potassium et 50 g d'acide sulfurique concentré dilués par 300 cm³ d'eau.

126 g de ce mélange sont placés dans un ballon tricol d'un litre muni d'une agitation centrale et d'une boule à brome. On coule 14 g (0,081 mole) de phényl-3 cyclohexanol goutte à goutte dans le mélange sulfochromique. La température s'élève à 40-45° puis le milieu réactionnel est chauffé 30 minutes à 50-55° au bain-marie sous agitation.

Après décantation de la couche organique, la solution aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther. Les couches étherées sont neutralisées, lavées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées. La cyclohexanone est isolée du résidu par distillation.

Résultats expérimentauxa) Phényl-3 cyclohexanoneRéactifs d'hydrogénation

- Phényl-3 cyclohexène-2 one	: 76 g (0,44 mole)
- Acétate d'éthyle	: 500 cm ³
- Charbon palladié 10 %	: 3,8 g

Le volume d'hydrogène absorbé est supérieur à la quantité théorique. Il est donc nécessaire de faire une oxydation chromique qui est réalisée directement sur le résidu après évaporation du solvant.

Réactifs d'oxydation chromique

La chromatographie en phase gazeuse montre que le mélange d'hydrogénation contient environ 30 % d'alcool ce qui permet de déterminer la quantité de mélange sulfochromique à utiliser (234 g).

Par distillation on isole 66 g de phényl-3 cyclohexanone.

Rdt = 87 % Eb₂ = 130-132° n_D²⁵ = 1,5426

Ces constantes sont en accord avec celles de PHILIPS et HILL (17) et (7)

Spectre I. R. 1710 cm⁻¹ : √ C=O

b) Tertiobutyl-3 cyclohexanone

(III - R = C(CH₃)₃)

Réactifs

- Tertiobutyl-3 cyclohexène-2 one: 11 g (0,0725 mole)
- Acétate d'éthyle : 100 cm³
- Charbon palladié 10 % : 0,55 g

Au bout de 0,5 heure, la quantité d'hydrogène absorbé est la quantité théorique (1,62 l.) et l'absorption cesse.

A la distillation on obtient 10,5 g de tertiobutyl-3 cyclohexanone.

Rdt = 95 % Eb₁₈ = 105-106° n_D²⁵ = 1,4621

Constantes en accord avec (5) et (18)

Spectre I. R 1710 cm⁻¹ : √ C=O

CHAPITRE II

ACETYLATION DES CYCLOHEXANONES SUBSTITUEES EN 3 PAR L'ANHYDRIDE ACETIQUE EN PRESENCE DE TRIFLUORURE DE BORE

PARTIE THEORIQUE

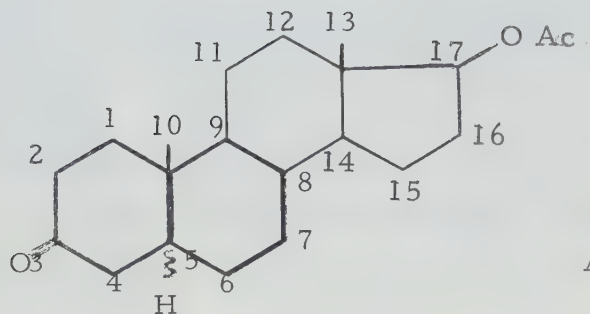
I - BIBLIOGRAPHIE

L'acylation de cétones par les anhydrides d'acides en présence de trifluorure de bore pour obtenir des β -dicétones a été réalisée pour la première fois par MEERWEIN et VOSSEN (20) qui acétylent la cyclohexanone.

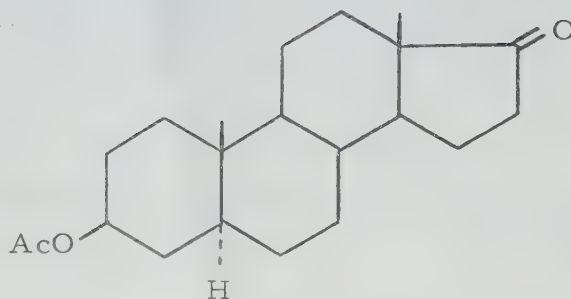
De nombreux travaux illustrent cette réaction aussi bien en série aliphatique et cyclanique (21-23) qu'en série aromatique (24)(25).

Ce sont ADAMS et HAUSER (26) qui ont fait l'étude de la réaction sur des cétones non symétriques en particulier sur la méthyl-2 cyclohexanone.

Plus récemment YOUSSEFYEH et MAZUR (27) utilisent l'anhydride acétique en présence d'éthérate de trifluorure de bore pour acétyler des stéroïdes du type :



Acétate de l'androstane-5 α (et β)
one-3 ol-17 β



Acétate de l'androstane-5 α
one-17 ol-3 β

reprennent les travaux de HAUSER (26) sur la méthyl-2 cyclohexanone et obtiennent des résultats différents.

Actuellement aucune recherche systématique n'a encore été entreprise sur les cétones cycliques substituées en position 3.

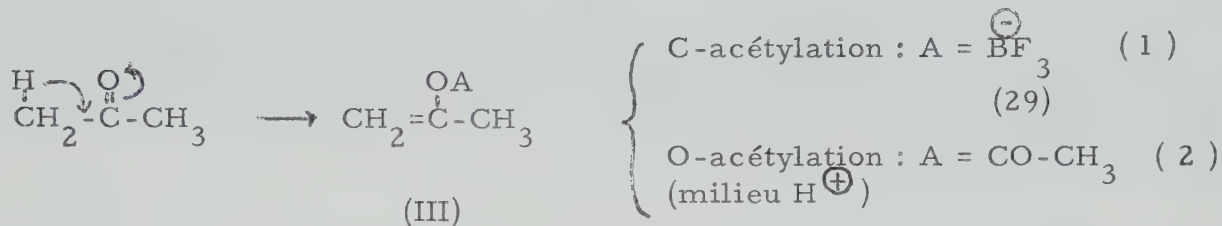
II - ETUDE DE LA REACTION

Cette réaction d'acétylation est déjà bien connue et deux mécanismes sont proposés pour l'expliquer. Tous deux font intervenir la formation de complexes difluoroborés de la cétone et de l'anhydride (21)(28), complexes dont l'hydrolyse acide conduit aux β -dicétones cherchées.

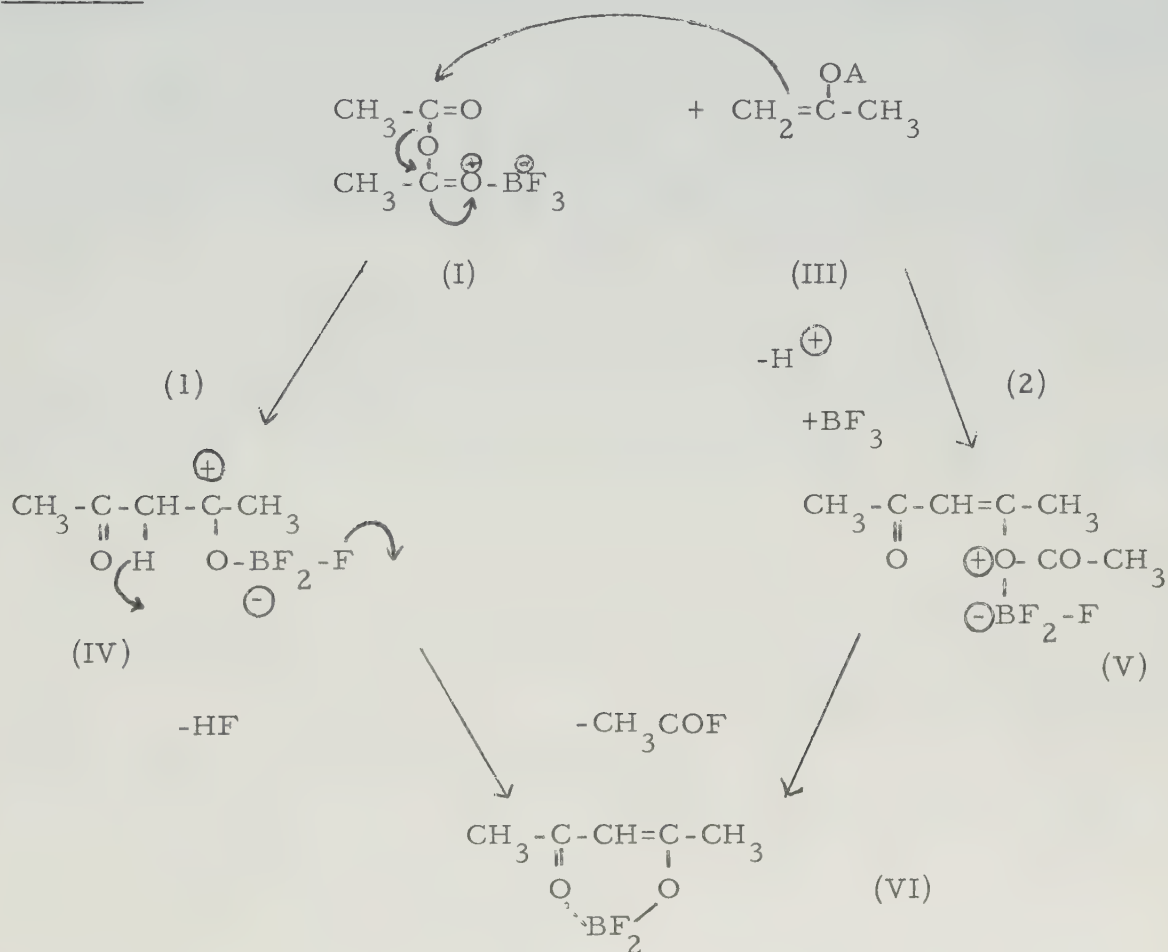
1. Mécanismes

La synthèse des β -dicétones implique la conversion par le trifluorure de bore, de la cétone et de l'anhydride en intermédiaires réactifs qui réagissent l'un avec l'autre. Il y a attaque électrophile du complexe formé par l'anhydride et l'acide de Lewis (I) ou de l'ion carbonium (II) sur le complexe trifluoroboré de la forme énolique de la cétone (C-acétylation directe) ou sur l'acétate d'énol (O-acétylation intermédiaire) (III).





La formation des complexes difluoroborés peut se faire par mécanisme concerté :



La formation de (IV) et (V) peut s'interpréter par un mécanisme ionique dans le cas où c'est l'ion (II) qui attaque la forme (III). Le complexe difluoroboré obtenu est toujours (VI)



Des complexes du type (VI) ont pu être isolés (27)(25b)(30). Le processus réactionnel est en partie vérifié par la nécessité d'absorber un nombre de moles de trifluorure de bore égal à la somme du nombre de moles d'anhydride et de cétone utilisées.

L'existence du complexe énolique de la cétone (III-A = BF_3^-) a été mise en évidence par le comportement de la parabromoacétophénone. Cette cétone ne réagit plus avec le brome; cependant si on la traite par le trifluorure de bore l'énolisation se produit et favorise à nouveau la réaction d'addition.

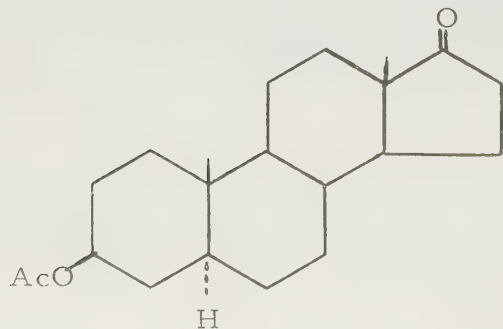
D'autre part, FROSTICK et coll. (31) caractérisent le départ de fluorure d'acétyle et prouvent l'existence du mécanisme (2). Le processus réactionnel est conditionné par le mode opératoire et par la possibilité d'énolisation de la cétone. Le passage par l'acétate d'énol de la cétone semble nécessaire dans la réaction.

- Influence des conditions expérimentales :

L'O-acétylation préalable est favorisée lorsque le milieu réactionnel est saturé lentement par le trifluorure de bore car l'acide formé dans la réaction de C-acétylation directe catalyse la formation de l'ester énolique de la cétone (III - A = $\text{CO}-\text{CH}_3$).

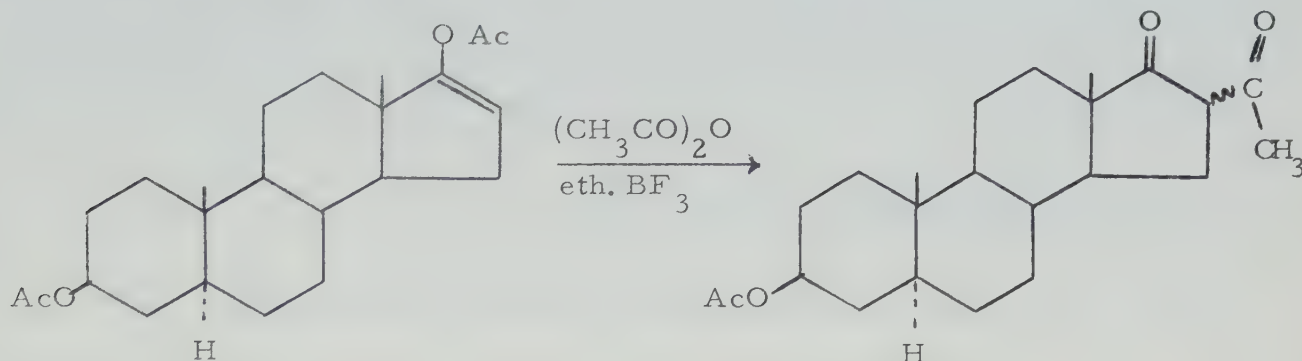
Cette acétylation intermédiaire sur l'oxygène n'a rien de surprenant puisque c'est le seul phénomène observé en acylant les cétones par les anhydrides en milieu acide (33). Les esters d'énols ainsi obtenus conduisent aux β -dicétones homologues par traitement à l'anhydride en présence de trifluorure de bore (32).

- Influence de la facilité d'énolisation de la cétone



L'acétate d'androstane-5 α one-17 ol-3 β ne peut être O-acétylé en milieu acide que dans les conditions très sévères ce qui implique la difficulté d'énolisation de la fonction cétone. Les essais tentés pour l'acétyler par l'anhydride acétique en présence d'éthérate de

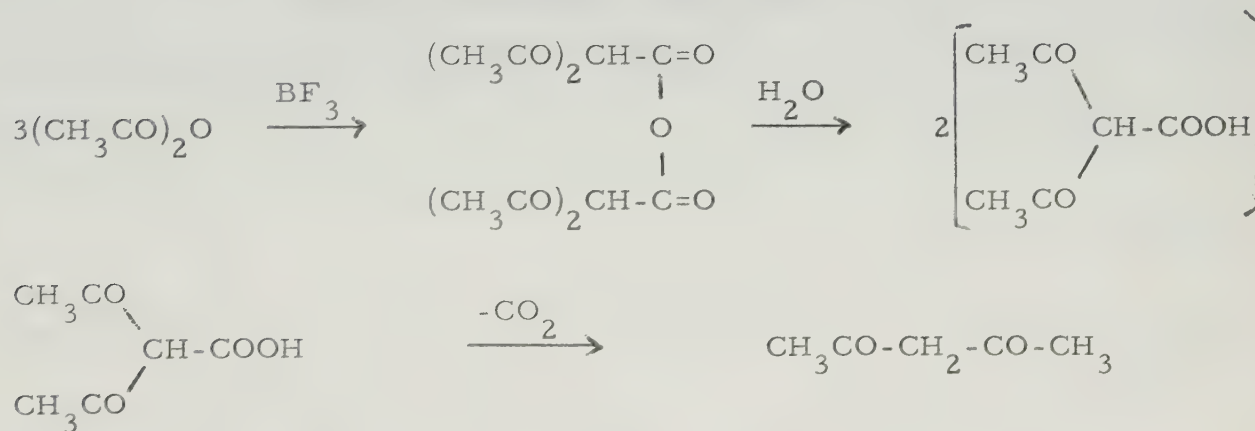
trifluorure de bore ont échoué. Par contre ils ont été fructueux en partant de l'acétate d'énol correspondant :



2. Réactions secondaires

Deux types principaux de réactions secondaires peuvent se produire :

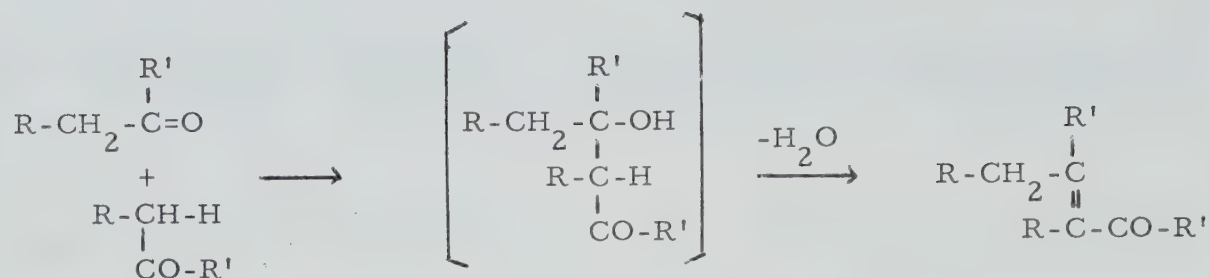
a) Auto condensation de l'anhydride



L'acétylacétone ainsi formée a été caractérisée dans de nombreux cas.

b) Auto condensation de la cétone

C'est une réaction d'aldolisation favorisée en milieu acide et qui s'accompagne d'une déshydratation. La cétone α, β insaturée ainsi obtenue est très condensée en carbone.

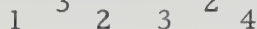


Il arrive que ce soit la seule réaction observée (20).

3. Etude particulière des cétones non symétriques

Si la réaction d'acétylation fait intervenir la forme énolique de la cétone, dans le cas de cétones dissymétriques, elle doit se faire vers le carbone le plus substitué comme l'ont montré ADAMS et HAUSER (26).

Pour les composés du type $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}$, l'attaque se fait principalement



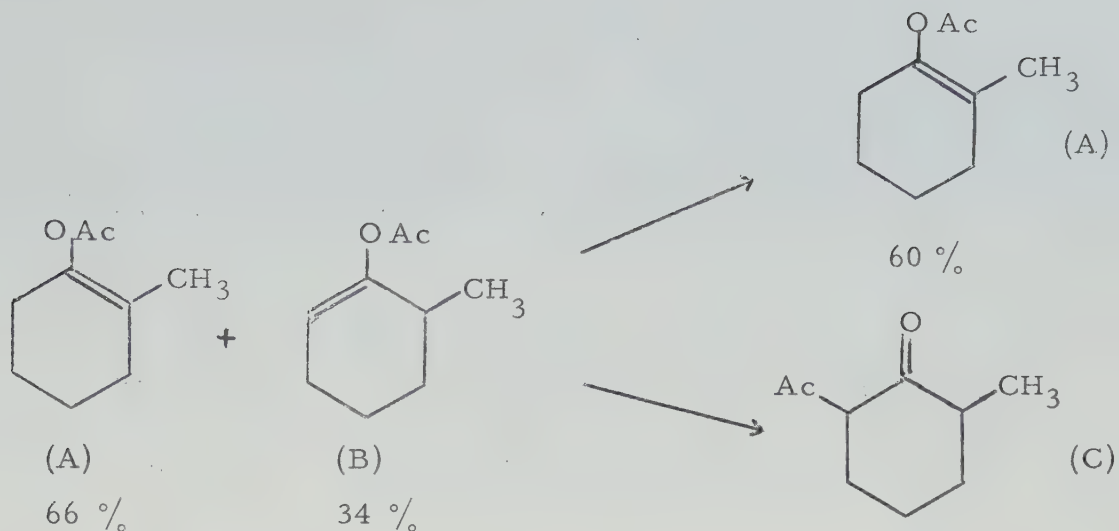
sur le carbone 3. Cependant le pourcentage d'acétylation sur le carbone 1 augmente au détriment de celui sur le carbone 3 lorsque le substituant R est plus encombrant, les réactions comparatives étant réalisées dans les mêmes conditions.

Dans le cas de cétones du type $\text{R}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}'$ la proportion des deux isomères $\text{R}-\text{CH}_2-\text{CO}-\underset{\text{R}'}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CO}-\text{CH}_3$ et $\text{CH}_3-\text{CO}-\underset{\text{R}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}'$

dépend de la nature des substituants R et R'.

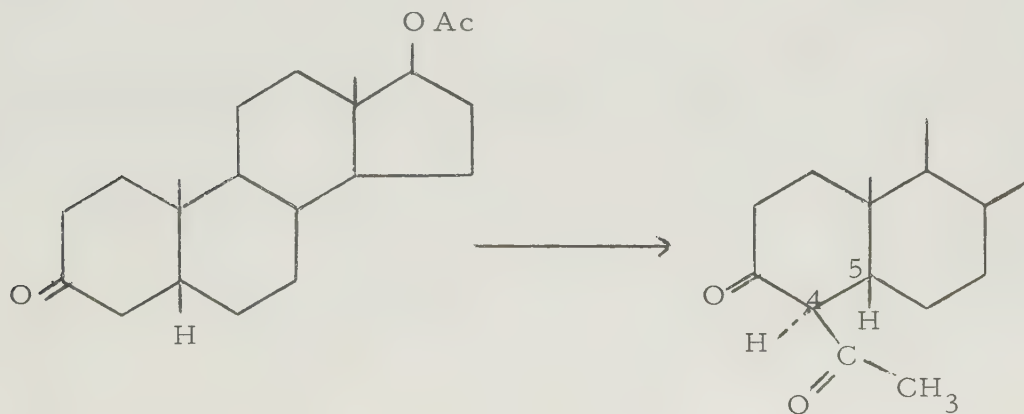
ADAMS et HAUSER (26) font l'étude de la réaction sur la méthyl-2 cyclohexanone et indiquent la formation de 50 % d'acétyl-2 méthyl-6 cyclohexanone et 50 % d'acétyl-2 méthyl-2 cyclohexanone.

Plus récemment, YOUSSEFYEH et MAZUR (27) reprennent ces travaux. Ils obtiennent 10 % de chacune des β -dicétones isomères mais 80 % d'acétoxy-1 méthyl-2 cyclohexène (A) sans son isomère (B). D'autre part, l'acétylation par l'anhydride acétique en présence d'éthérate de tri-fluorure de bore des deux esters d'énol (A) et (B) (32) (27) laisse (A) inchangé alors qu'il y a formation d'acétyl-2 méthyl-6 cyclohexanone (C)



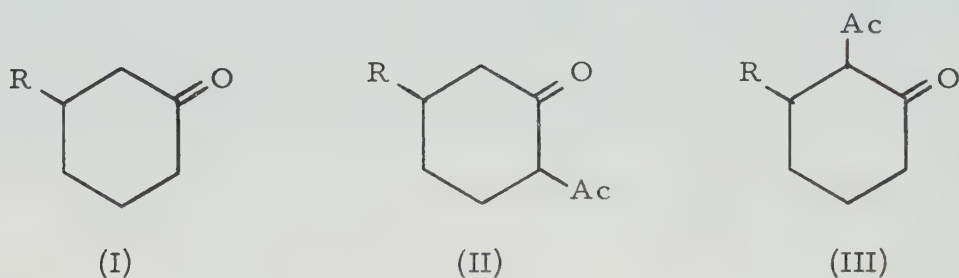
Ceci prouve qu'en série cyclique, la réaction d'acétylation ne peut avoir lieu sur un carbone trisubstitué bien que cela soit possible en série aliphatique comme le montre l'exemple de la méthylisopropylcétone (26).

Les seules recherches comparables à celles que nous avons entreprises ont été faites dans la série des stéroïdes. MAZUR (27)(34) isole le dérivé acétylé en position 4 de l'acétate de l'androstane-5 β one-3 ol-17 β . L'étude du spectre de R. M. N. de ce composé non énoisé montre que le groupement acétyle est placé en position équatoriale, les protons H(4) et H(5) se trouvant en positions diaxiaux.



III - RESULTATS OBTENUS

Par acétylation des cyclohexanones substituées en 3 (I), nous avons obtenu deux β -dicétones isomères de position (II) et (III).



Les différents isomères ont été décelés et, pour la plupart, séparés par chromatographie en phase gazeuse, les proportions de chacun d'eux étant calculées par l'étude des chromatogrammes.

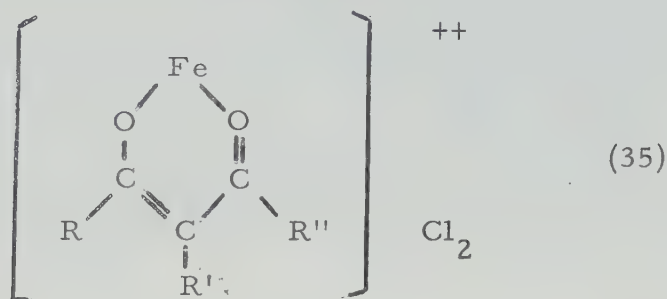
Les structures des β -dicétones obtenues ont été déterminées soit par identification avec des produits connus (acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanone) soit par leurs données spectrales (voir chapitre IV). Les résultats de la deuxième partie de ce travail confirment les structures ainsi établies.

Le tableau suivant précise les % de β -dicétones isomères obtenues dans des conditions expérimentales identiques :

TABLEAU I

cétone (I)	% β -dicétone(II)	% β -dicétone (III)	Rdt global	%
R = CH ₃	76	24	69	
R = C ₆ H ₅	69	31	32	
R = t Bu	89	11	70	

Ces composés sont fortement énoisés comme le montrent les spectres infrarouge , ultraviolet et de résonance magnétique nucléaire ainsi que la coloration rouge violacée obtenue en présence de chlorure ferrique, coloration caractéristique d'un composé du type :



Les taux d'énol de chacune des acétyl-2 cyclohexanones ont été déterminés par la valeur de l'intégrale du proton hydroxylique sur les spectres de R. M. N. Les résultats calculés sont groupés dans le tableau II :

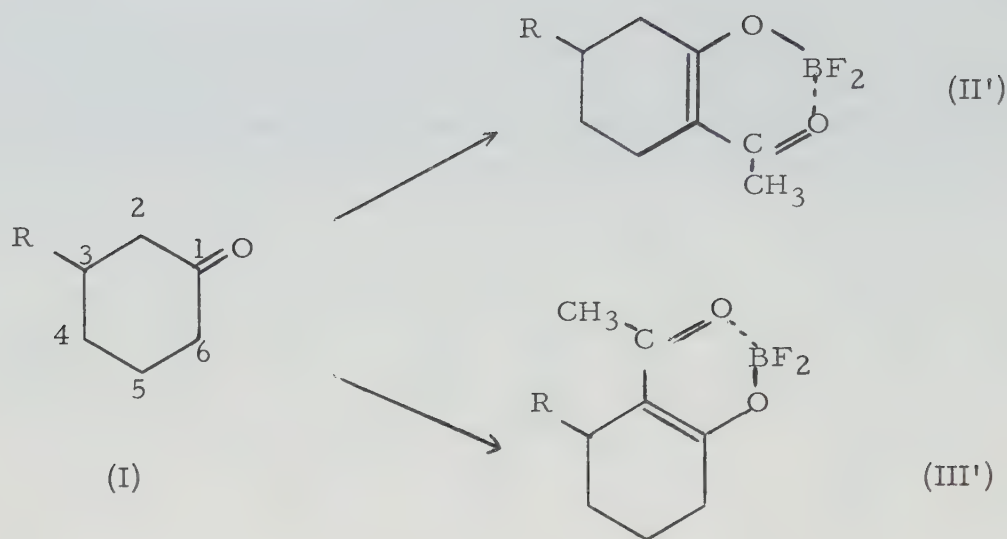
TABLEAU II

Cétone (I)	R = CH ₃		R = C ₆ H ₅		R = tBu	
β-dicétones	II	III	II	III	II	III
%énol(± 5%)	> 95	65	> 95	> 95	> 95	15

Interprétation des résultats

1. Mélange d'isomères

La formation des β-dicétones isomères implique l'obtention des complexes difluoroborés (II') et (III') à partir de la cétone (I) :



L'obtention de la structure (II') se fait facilement, l'attaque de l'ion acylium n'étant pas gênée.

Par contre, lors de la formation du complexe (III'), l'ion acylium s'approche plus difficilement du carbone 2. La structure de ce complexe montre que l'interaction entre l'oxygène et le bore supprime la libre rotation du groupement acétyle et oblige le méthyle à rester au voisinage du substituant R ; ceci renforce la gêne stérique.

Les β -dicétones (II) se forment donc de façon préférentielle et dans des proportions d'autant plus fortes que le substituant R est encombrant comme cela a déjà été constaté en série aliphatique (26).

Les valeurs différentes obtenues pour $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ montrent qu'il faut aussi tenir compte de l'effet inductif du substituant. Bien que le groupe phényle provoque un encombrement stérique intermédiaire entre celui des groupes méthyle et tertibutyle, son effet inductif négatif augmente la mobilité des hydrogènes portés par le carbone 2 par rapport à celle des hydrogènes du carbone 6. La formation de (III') s'en trouve favorisée et la proportion de (III) dans le mélange de β -dicétones est plus forte que dans les autres séries.

2. Enolisation

L'enolisation des β -dicétones étudiées implique le départ

du proton en α du groupement acétyle. Or, la mobilité de cet hydrogène est fonction de l'effet inductif du substituant R. Pour les mêmes raisons que précédemment, les isomères substitués sur le carbone 6 peuvent s'énoliser librement et totalement alors que ceux substitués sur le carbone 2 subissent l'influence du substituant :

- le % d'énol diminue quand l'effet inductif d'un substituant alcoyle croît.

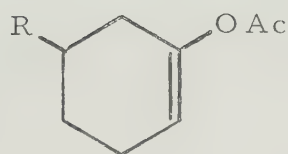
- le % d'énol augmente quand R est le groupe phényle.

De tels résultats ont déjà été constatés en série aliphatique (36) et aromatique (37).

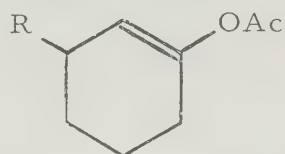
O- ACETYLATION

Les acétates d'énols de la méthyl-3 cyclohexanone ont été préparés par action de l'anhydride acétique sur la cétone en présence d'acide paratoluènesulfonique. Ces esters ont été comparés aux β -dicétones homologues.

La réaction a conduit à deux isomères : (Rdt = 49 %)



60 %



40 %

les proportions étant déterminées par étude chromatographique.

Ces acétates d'énols n'ont jamais été décelés après acétylation des cyclohexanones en présence de trifluorure de bore ce qui est en accord avec les résultats exposés par YOUSSEFYEH et MAZUR (27).

Lorsque la réaction ne peut avoir lieu que sur un carbone trisubstitué, seul le produit O-acétylé est obtenu (p. 19).

PARTIE EXPERIMENTALE

Le trifluorure de bore est livré en bouteilles sous pression.

APPAREILLAGE UTILISE

A la sortie de la bouteille de trifluorure de bore, on place un compte-bulles suivi d'un flacon de sécurité et d'une soupape à huile silicone servant de débitmètre. Le gaz arrive par un tube plongeant dans un ballon à trois tubulures muni d'une agitation centrale énergique et d'un thermomètre. Le ballon est suivi d'un bulleur et de flacons laveurs à soude.

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans le ballon tricol on place 0,5 mole de cétone et une mole d'anhydride acétique. On fait alors arriver le trifluorure de bore aussi vite que possible sous agitation énergique du milieu réactionnel. Le ballon est fortement réfrigéré par un bain d'acétone et de carboglace afin de maintenir la température au voisinage de 0°C.

La saturation du milieu réactionnel se fait en 15 à 20 minutes puis on laisse revenir à température ordinaire. On constate l'absorption de 1,5 mole de trifluorure de bore.

La masse réactionnelle (brune à reflets verts) est alors versée dans une solution aqueuse froide saturée d'acétate de sodium (2 moles) puis mise à reflux pendant 2 heures.

Après refroidissement, la couche organique peut être décantée et la phase aqueuse extraite à l'éther.

On peut aussi entraîner la masse réactionnelle à la vapeur d'eau ce qui conduit à des produits plus purs. L'entraînement cesse lorsque le distillat ne donne plus le test caractéristique des β -dicétones avec le chlorure ferrique. La phase aqueuse entraînée est alors extraite à l'éther après séparation de la couche organique. Les couches éthérées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

1. Acétyl-2 méthyl-5 (et -3) cyclohexanones

(II et III - R = CH₃)

Réactifs

- méthyl-3 cyclohexanone	: 61 g (0,5 mole)
- anhydride acétique	: 102 g (1 mole)
- acétate de sodium (3H ₂ O)	: 272 g (2 moles)

A la distillation on récupère 58 g d'un mélange des deux β -dicétones. La chromatographie (n° 1 p.119) réalisée en phase vapeur sur colonne Apiezon L (20 %-Support : Chromosorb) de 2 mètres de long à 180° indique un mélange dans des proportions (II)/(III) = 76/24 % .

Ce mélange est un liquide incolore jaunissant rapidement

Rdt = 69 % Eb₁₂ = 107-109° n_D²⁵ = 1,4941 F_D = 9°

Analyse C ₉ H ₁₄ O ₂ :	Calc. % :	C 70,10	H 9,15
	Tr. :	70,23	9,08

2. Acétyl-2 phényl-5 (et -3) cyclohexanones

(II et III - R = C₆H₅)

Réactifs

- phényl-3 cyclohexanone	: 14,6 g (0,084 mole)
- anhydride acétique	: 17,1 g (0,168 mole)
- acétate de sodium	: 45,7 g (0,336 mole)

On obtient après distillation 10,75 g d'un mélange identifié par chromatographie en phase gazeuse sur colonne Apiezon L (10 %-Support: Diatoport W) de 65 cm de long à 170° (n° 2 p.119).

Le pic n° 1 correspond à la phényl-3 cyclohexanone n'ayant pas réagi. Le rapport des pourcentages calculé chromatographiquement conduit à (II) / (III) = 69/31 % , le rendement global de la réaction étant de 32 % .

3. Acétyl-2 tertio-butyl-5 (et -3) cyclohexanones

(II et III - R = tBu)

Réactifs

- tertio-butyl-3 cyclohexanone	: 17,1 g (0,11 mole)
- anhydride acétique	: 22,7 g (0,22 mole)
- acétate de sodium	: 60 g (0,45 mole)

La distillation fournit 16,1 g d'un mélange dont la chromatographie sur colonne Apiezon L (10 % -Support : Diatoport W) de 65 cm de long à 140° (n° 3 p. 119) indique environ 5 % de tertio-butyl-3 cyclohexanone et 95 % de β -dicétones. Les % calculés sont (II)/(III) = 89/11, le rendement en produits acétylés étant de 70 % .

Ce mélange distille entre 112° et 118°/0,3 mm avec palier à 113°-114° .

O-ACETYLATION

1. Mode opératoire (27)

0,18 mole (20 g) de méthyl-3 cyclohexanone sont dissous dans 20 cm³ d'anhydride acétique et on rajoute 0,8 g d'acide paratoluène-sulfonique.

Le mélange réactionnel est chauffé 3 heures à reflux puis versé dans 500 cm³ d'eau glacée. Après décantation de la couche organique, la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les solutions étherées sont lavées à l'eau de nombreuses fois puis séchées sur sulfate de sodium anhydre avant d'être évaporées.

2. Résultats expérimentaux

La distillation du produit brut obtenu après traitement à l'éther conduit à 13,5 g d'un mélange d'acétoxy-1 méthyl-5 cyclohexène-1 et d'acétoxy-1 méthyl-3 cyclohexène-1.

La chromatographie en phase gazeuse réalisée sur colonne Apiezon (20 % -Support : Chromosorb) de 2 mètres de long à 160° indique des proportions relatives de 60/40 % .

Liquide incolore.

Rdt = 49 % Eb₁₄ = 78° n_D²⁵ = 1,4529

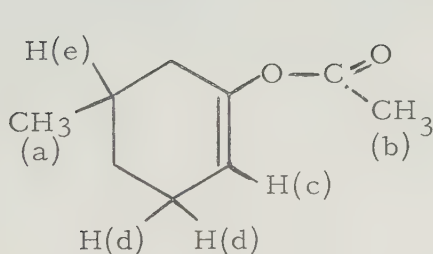
Analyse	C ₉ H ₁₄ O ₂	: Calc. % :	C	70,10	H	9,15
		Tr.		70,01		8,96

Spectre I. R

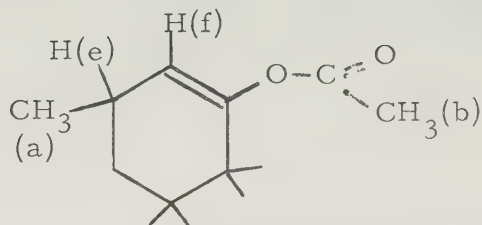
1760 cm ⁻¹	: √	C=O
1690 cm ⁻¹	: √	C=C
1455 cm ⁻¹	: √	δ _s et δ _{as} CH ₃
1225 et 1130 cm ⁻¹	: √	C-O

L'absorption du groupement carbonyle déplacé vers les fortes fréquences est en accord avec une structure du type $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{C}- \\ | \quad | \end{array}$

Spectre R. M. N.



(A)



(B)

Ce spectre a permis d'identifier les isomères obtenus .

δ = 1 ppm : 3 protons (d.) pour les méthyles (a) de (A) et (B)
couplés avec H (e)

δ = 2,01 ppm : 3 protons (s.) pour les méthyles (b) de (A) et (B)

δ = 5,25 ppm : 1 proton (m.) pour le mélange des protons éthyléniques
H(c) et H(f) respectivement couplés
avec H(d) et H(e).

L'étude de la partie éthylénique à 100 mégacycles/sec. dans CHCl_3 a permis de préciser la forme du multiplet. Il s'agit du doublet et du triplet donnés respectivement par H(f) et H(c), chacun d'eux étant déformé par le couplage allylique existant entre le proton éthylénique et les protons en α de la double liaison.

Nous avons pu mettre en évidence deux constantes de couplage :

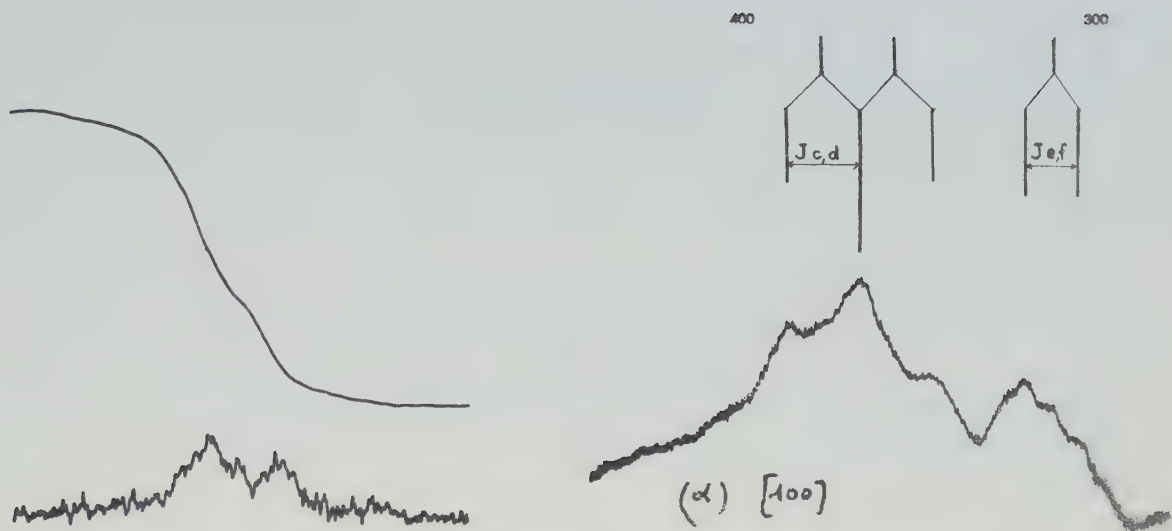
$$J_{ef} \neq 3 \text{ cps}$$

$$J_{cd} \neq 4 \text{ cps}$$

et pu calculer sur l'intégrale les % des deux isomères : $(A)/(B) = 66/34$.

Remarquons que la chromatographie en phase gazeuse conduit à des pourcentages voisins de ceux calculés par R. M. N.

Les photos suivantes détaillent la figure observée pour la partie éthylénique:



Spectre réalisé à 60 Meg/sec.

Spectre réalisé à 100 Meg/sec.

Ces résultats sont en accord avec ceux déjà trouvés (39). Des valeurs analogues ont été observées pour les acétates d'énol de la méthyl-2 cyclanone (33) ce qui montre que la présence d'un substituant méthyle en position 2 ou en position 3 ne modifie pas les glissements chimiques observés.

CHAPITRE III

ACETYLATION D'ENAMINES DES CYCLOHEXANONES SUBSTITUES EN 3 PAR LE CHLORURE D'ACETYLE

PARTIE THEORIQUE

Les énamines peuvent être utilisées pour protéger le groupe carbonyle d'une cétone. Aussi l'action des chlorures d'acides sur une céto-énamine ne pourra pas conduire à des composés O-acylés. Cette C-acylation d'énamines suivie d'une hydrolyse acide est donc un moyen commode de synthèse d'acyl-2 cétones (40).

A - ETUDE DES ENAMINES

I - BIBLIOGRAPHIE

L'action d'amines secondaires sur un composé carbonylé conduit aux énamines dont la première synthèse fut réalisée par MEYER et HOPF (41). Depuis de nombreuses préparations ont été étudiées et nous ne citerons que les travaux les plus importants dans ce domaine.

La méthode de synthèse généralement employée est celle de MANNICH (42) modifiée par HEYL et HERR (43) qui réalisent la réaction sur des stéroïdes.

Il y a quelques années, KUEHNE (44) prépare une série d'énamines de composés cycliques substitués ou non.

Signalons les travaux importants de BIANCHETTI et POCAR

(45) et de OPITZ et coll. (46) dont les synthèses d'énamines de composés cycliques sont encore actuellement en cours d'étude.

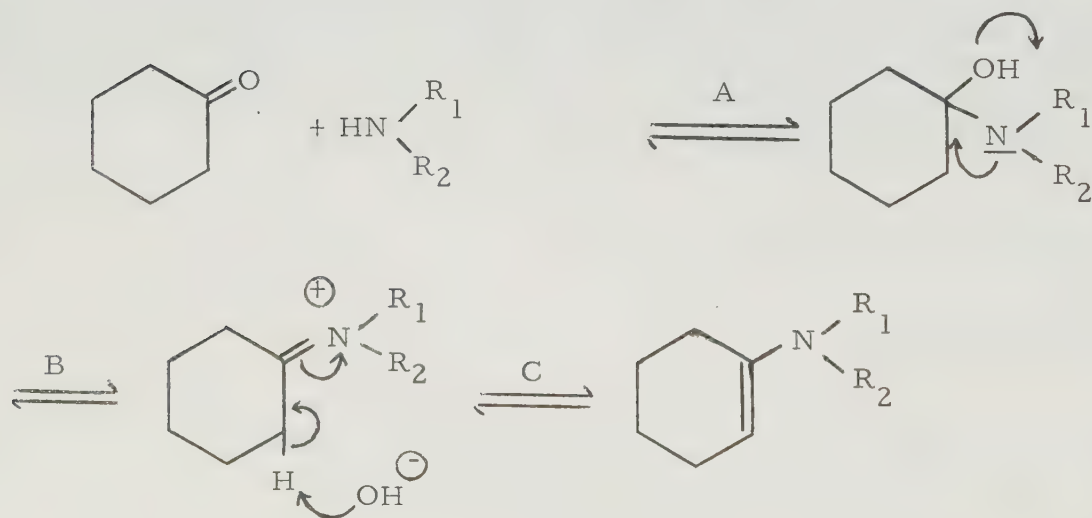
Très récemment JACQUIER et PETRUS (47) étudient les énamines de cétones aliphatiques dissymétriques.

Certains travaux ont déjà été réalisés sur les alcoyl-3 cyclanones. LOCHTE (48) synthétise la pyrrolidino-énamine de la méthyl-3 cyclopentanone. STORK et coll. (49) préparent de nombreuses énamines cycliques à partir de cyclanones non symétriques en particulier la méthyl-3 cyclohexanone. VIG et MATTA (50) isolent la pyrrolidino-énamine de cette cétone et HUNIG (51) en étudie la morpholino-énamine.

II - ETUDE DE LA REACTION

1. Mécanisme

Le mécanisme généralement admis est le suivant: (40)(49)



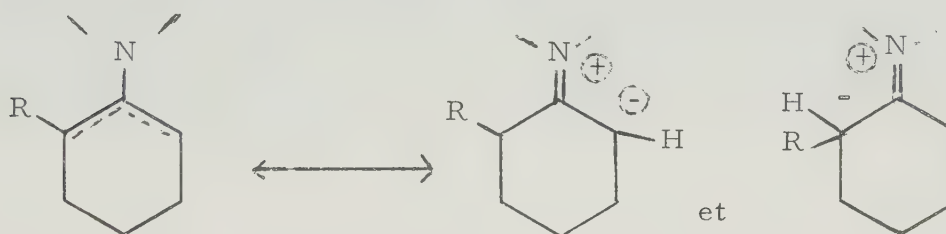
Les amines cycliques réagissent plus vite que les amines aliphatiques. En général la pyrrolidine plus basique que la morpholine donne de meilleurs rendements et réagit cependant plus vite que la pipéridine de basicité et encombrement stérique voisins. Ceci s'explique par la formation plus facile du carbone trigonal dans le cas de la pyrrolidino-énamine que dans le cas de pipéridino-énamine.

Cependant les rendements peuvent varier suivant les conditions opératoires utilisées (47). L'usage d'un catalyseur de déshydratation comme l'acide paratoluènesulfonique permet de diminuer le temps de réaction dans le cas de cétones substituées (40).

2. Cas des cyclanones non symétriques

Lorsque la cyclanone n'est pas symétrique, il y a possibilité d'obtention de deux énamines isomères. Le problème de la position de la double liaison a été très discuté dans le cas des cyclohexanones substituées en 2. Les résultats obtenus sont en faveur de la formation de l'énamine à double liaison la moins substituée bien que dans les réactions qui mettent aussi en jeu les hydrogènes mobiles en α de la fonction carbonyle (formation d'énols et d'acétates d'énols) ce soit l'isomère à double liaison la plus substituée qui se forme (26)(52).

KUEHNE (53) FUSCO et BIANCHETTI (45a) ainsi que HOUSE et SHELLENBAUM (54) identifient et dosent les composés obtenus par certaines réactions chimiques du mélange d'énamines isomères. Mais ces réactions faisant intervenir un ion immonium se formant aussi bien à partir de l'énamine à double liaison tétrasubstituée qu'à partir de son isomère :



caractérisent la réactivité de cet ion plutôt que le mélange d'énamines.

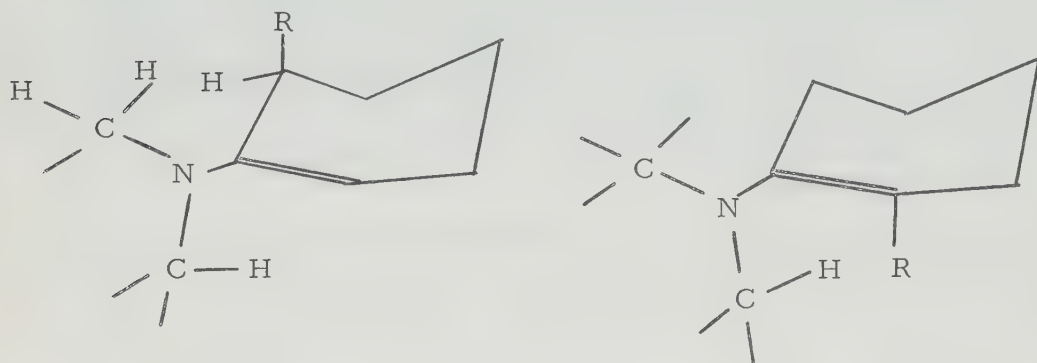
Ainsi, les considérations stériques et spectrales permettent de mieux préciser la véritable structure et les pourcentages d'isomères.

a) Considérations stériques

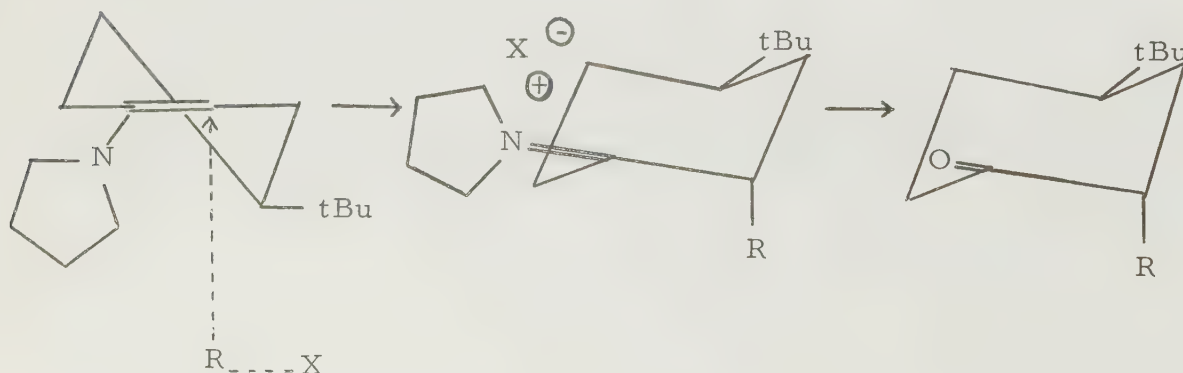
Ce sont les facteurs stériques qui orientent la position de la double liaison. En effet, DANISHEFSKY (55) montre que lorsque les influences stériques sont équivalentes, c'est l'isomère à double liaison

tétrasubstituée qui se forme de façon préférentielle.

GUROWITZ et JOSEPH (56) décelant la présence de deux isomères dans différentes énamines de la méthyl-2 cyclohexanone, quelle que soit l'amine de départ, expliquent que le recouvrement maximum du doublet de l'azote et des électrons π de la double liaison impliquant la coplanéité du système est gêné par l'influence entre le méthyle et les méthylènes voisins de l'azote dans l'isomère à double liaison tétrasubstituée. Pour l'autre isomère, le méthyle se place en dehors du plan de la double liaison et sa gêne stérique est d'autant plus faible en position axiale.



Cette position plus favorable prévue par STORK (49), WILLIAMSON (57) et MALHOTRA (58) pour les énamines substituées en 2 a été récemment vérifiée par KARADY et coll. (59). Par alcoylation d'énamines de la tertibutyl-4 cyclohexanone, suivie d'une hydrolyse dans des conditions non épimérisantes ils obtiennent l'alcoyl-2 tertibutyl-4 cyclohexanone la moins stable dans laquelle le groupe alcoyle est axial.



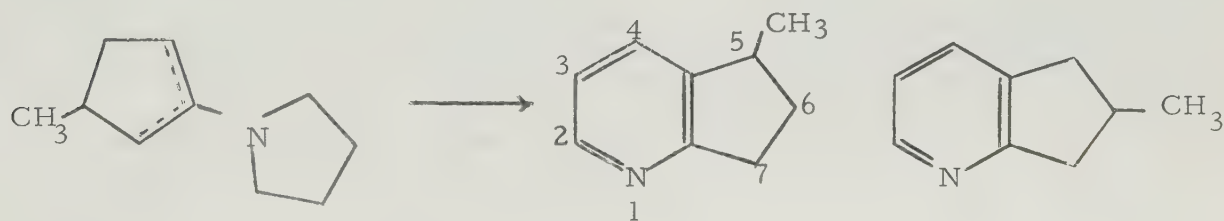
b) Considérations spectrales

Le proton du carbone chargé dans la structure immonium subit en résonance magnétique nucléaire un déplacement vers les champs forts par rapport au proton éthylénique de la structure non ionique (60).

GUROWITZ et JOSEPH (56) constatent que ceci est particulièrement net dans le cas de la pyrrolidino-énamine de la méthyl-2 cyclohexanone. La formation de l'ion immonium est donc favorisée pour les pyrrolidino-énamines en accord avec la plus grande stabilité d'une double liaison exocyclique pour un cycle en 5 que pour un cycle en 6 (61). Donc l'influence stérique entre le méthyle et les méthylènes voisins de l'azote est beaucoup plus grande dans le cas de l'isomère à double liaison tétrasubstituée d'une pyrrolidino-énamine ce qui explique la forte proportion de l'isomère trisubstitué. Pour les autres énamines où la délocalisation électronique est moins importante la proportion d'isomère le plus substitué augmente.

Toutes ces conclusions sont vérifiées dans le cas de la méthyl-2 cyclohexanone, les % d'isomères étant établis par étude de l'intégrale du proton éthylénique.

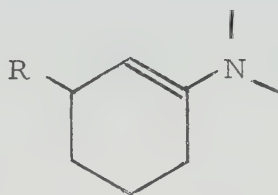
LOCHTE et PITTMAN (48) étudient les picrates des alcoyl-pyrhydrindènes synthétisés à partir des pyrrolidino-énamines de la méthyl-3 cyclopentanone. Sans préciser les proportions ils constatent que le méthyl-6 pyrhydrindène se forme de façon préférentielle mais ne font pas d'hypothèses sur la structure des énamines utilisées.



STORK et coll. (49) préparent la morpholino-énamine de la méthyl-3 cyclohexanone et supposent à priori la présence de deux isomères. Quant à VIG et MATTA (50) ils ne décèlent qu'un isomère dans le cas de la pyrrolidino-énamine de ce composé.

Récemment HUNIG et SALZWEDEL (51) reprennent l'étude

de la morpholino-énamine de la méthyl-3 cyclohexanone et constatent la présence de deux isomères. Ce mélange d'énamines est condensé avec le chlorure de propionyle et les β -dicétones obtenues sont hydrolysées en milieu basique. La réduction des acides cétoniques formés conduit à 70 % d'acide méthyl-5 nonanoïque et 30 % d'acide méthyl-3 nonanoïque. Les auteurs concluent qu'il existe 70 % d'énamine à double liaison du côté du méthyle



Nous verrons dans la deuxième partie de cet exposé que nous sommes en contradiction avec ces auteurs qui ne donnent d'ailleurs aucune précision sur leurs moyens d'identification.

Remarquons que ces méthodes chimiques ne peuvent préciser de façon exacte la structure du mélange d'énamines.

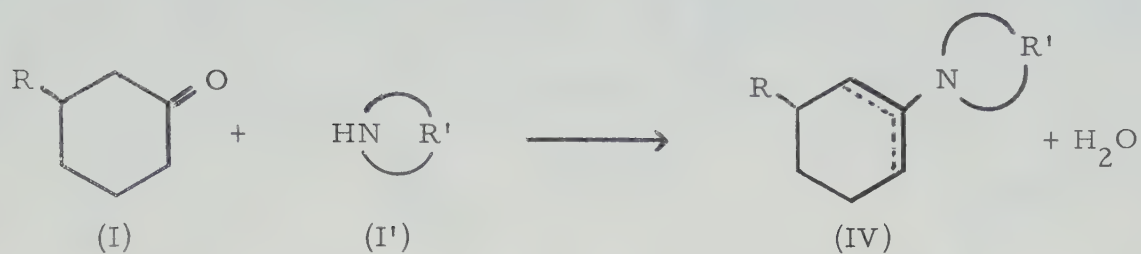
III - RESULTATS OBTENUS

Nous avons synthétisé une série d'énamines de cyclohexanones substituées en 3 et dans chaque cas nous avons décelé la formation de deux isomères. Ces résultats ont été établis par l'étude des spectres de résonance magnétique nucléaire mais la nature et le % des isomères obtenus n'ont pu être déterminés avec précision dans tous les cas.

L'étude des spectres infrarouge permet à certains auteurs (47a)(56) de caractériser les isomères de céto-énamines dissymétriques, l'absorption ν (C=C-N) vers 1640 cm^{-1} (46a) présentant deux bandes, chacune étant attribuée à l'un des isomères. Nous n'avons pas observé ce résultat pour les énamines étudiées (voir partie expérimentale).

Les cétones utilisées sont celles qui ont été employées pour l'acétylation par l'anhydride acétique en présence de trifluorure de bore. Les amines secondaires utilisées sont :

- la pyrrolidine : $R' = C_4H_8$
- la morpholine : $R' = C_4H_8O$
- la pipéridine : $R' = C_5H_{10}$



Dans le tableau suivant nous indiquons les rendements obtenus,

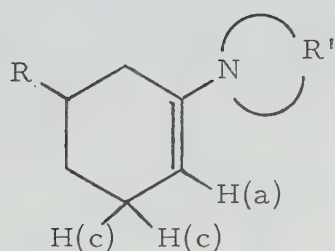
TABLEAU III

I	R = CH ₃			R = C ₆ H ₅			R = tBu		
	C ₄ H ₈	C ₄ H ₈ O	C ₅ H ₁₀	C ₄ H ₈	C ₄ H ₈ O	C ₅ H ₁₀	C ₄ H ₈	C ₄ H ₈ O	C ₅ H ₁₀
Rdt %.	89	85	74	83	79	60	84	78	81

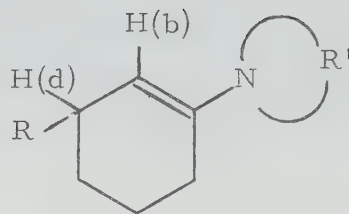
Ces valeurs permettent de constater que les rendements sont meilleurs dans le cas des pyrrolidino-énamines (p. 32).

Les résultats de résonance magnétique nucléaire ayant permis de préciser la nature et les % d'isomères sont rassemblés dans le tableau suivant :

TABLEAU IV



(A)

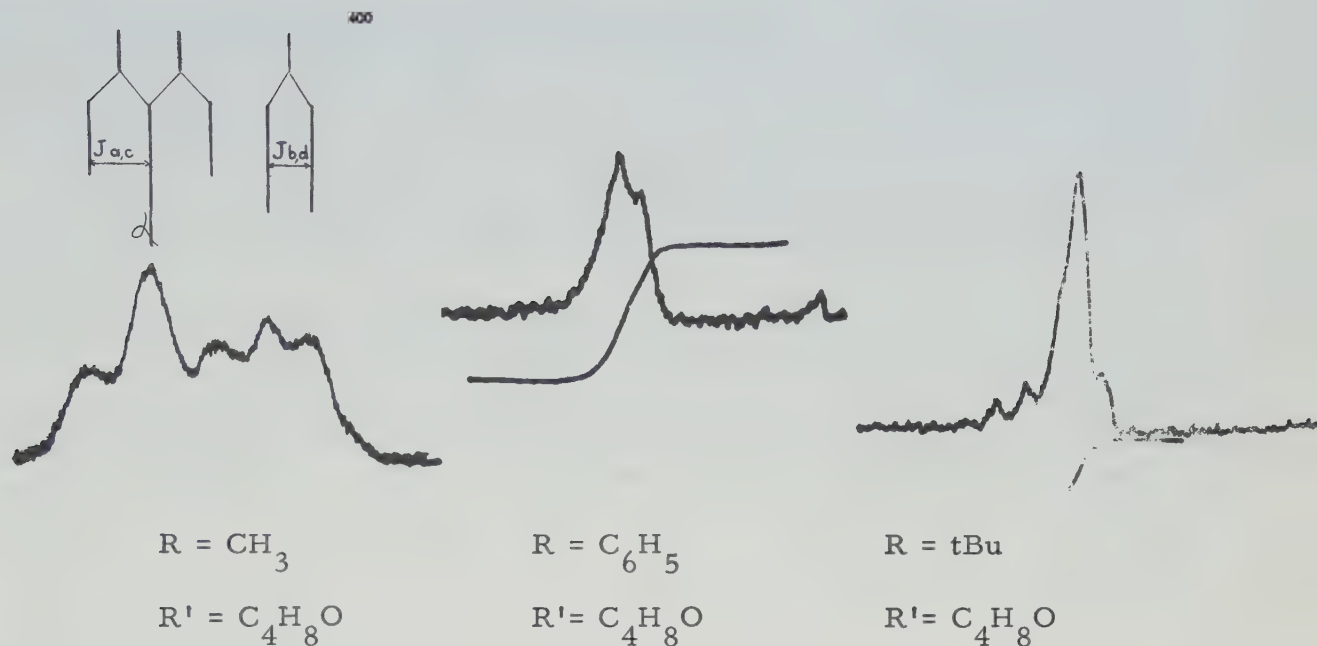


(B)

(IV)

IV		δ R	J	δ H(a)	J	δ H(b)	J	(A)/(B) %
R	R'							
CH ₃	C ₄ H ₈	0,91(d) 0,95(d)	6 5	4,03(t)	3,5	3,92(d)	-	56/44
	C ₄ H ₈ O	(0,88) 0,94(d)	5	4,55(t)	3,5	4,41(d)	2,5	57/43
	C ₅ H ₁₀	(0,86) 0,94(d)	5	4,54(t)	3,5	4,42(d)	2,5	64/36
C ₆ H ₅	C ₄ H ₈	6,95(s)		4,04 à 4,09 (m)				-
	C ₄ H ₈ O	7,15(s)		4,58 à 4,63 (m)				-
	C ₅ H ₁₀	7,11(s)		4,56 - 4,62 (m)				-
tBu	C ₄ H ₈	0,85(s) 0,89(s)		4,12 (m)				54/46
	C ₄ H ₈ O	0,82(s) 0,84(s)		4,46 (m)				-
	C ₅ H ₁₀	0,86(s) 0,90(s)		4,55 (m)				56/44

Nous détaillons ci-contre les signaux des protons(a) et (b) observés d'une façon générale pour les composés étudiés :



Etude des résultats

a) $R = \text{CH}_3$

Ce substituant couplé avec le proton H(d) donne un doublet pour chaque isomère. Dans le cas de la pyrrolidino-énamine les deux doublets sont bien séparés. Pour les autres énamines, les deux signaux sont presque confondus et la valeur entre parenthèses indiquée dans le tableau (IV) est la valeur observée pour une seule branche de l'un des doublets.

Dans cette série les signaux des protons H(a) et H(b) bien que décalés sont très rapprochés. La réalisation d'un spectre à la fréquence de 100 mégacycles/sec. a permis de localiser de façon précise le doublet donné par H(b) et le triplet donné par H(a) et de déterminer ainsi les proportions des formes (A) et (B) par étude de la courbe intégrale. Les valeurs des % obtenus suggèrent que le doublet (signal de R) le plus déplacé vers les champs faibles est celui du méthyle de la forme (A).

b) $R = \text{C}_6\text{H}_5$

La partie éthylénique des énamines formant un massif entre

4 et 5 ppm indique la présence d'un mélange que nous n'avons pu estimer. Le groupe phényle ne donnant qu'un seul signal, aucun résultat ne peut être précisé sur l'isomère des énamines dans cette série. Des études R.M.N. à 100 mégacycles/sec. sont actuellement en cours pour évaluer les pourcentages des isomères (A) et (B).

c) R = tBu

La présence de deux singlets pour le substituant R met en évidence l'existence de deux formes isomères des énamines. L'intégration de chacun de ces singlets permet de déterminer les proportions de chaque isomère en se basant sur les observations précédentes concernant les déplacements chimiques du substituant selon la position de la double liaison.

Conclusion

Les protons H(a) et H(b) de toutes les pyrrolidino-énamines résonnent à des champs plus forts que ceux de toutes les autres énamines en accord avec les résultats observés dans la série de la méthyl-2 cyclohexanone (56). Pour les composés étudiés, la structure immonium est donc largement favorisée dans le cas des pyrrolidino-énamines.

D'une façon générale, nous constatons que l'énamine dont la double liaison est en γ du substituant (structure A) se forme en plus fort pourcentage que celle dont la double liaison est en β de R (structure B). Les interactions stériques, quelle que soit l'amine de départ, sont beaucoup plus faibles pour les énamines d'alcoyl-3 cyclohexanones que dans le cas des alcoyl-2 cyclohexanones. Ceci expliquerait la faible différence dans les pourcentages d'isomères obtenus. Des considérations d'ordre stérique et de stabilité thermodynamique peuvent aussi être invoquées pour expliquer la plus forte proportion de l'isomère (A). L'attaque de l'ion hydroxyle (voir mécanisme) se fait du côté le moins encombré. On peut aussi penser que la stabilité du cycle est plus grande quand R se trouve en dehors du plan.

B - ACETYLATION DES ENAMINES

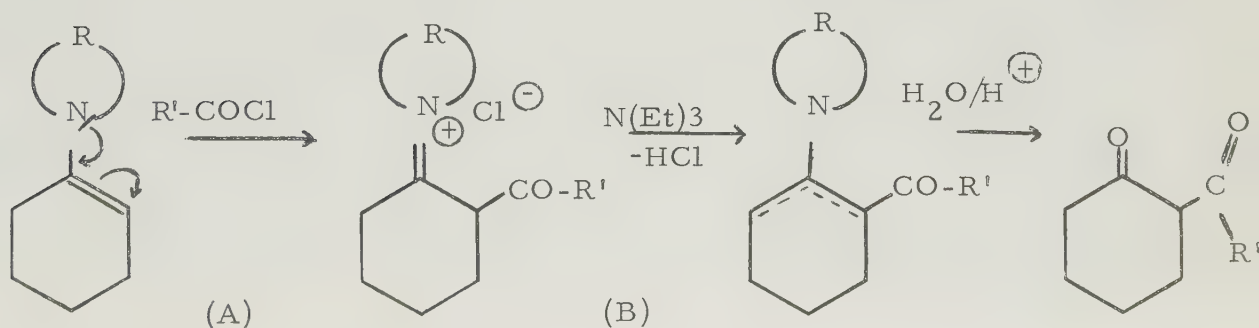
I - BIBLIOGRAPHIE

Par action d'un chlorure d'acide sur une énamine il se forme une β -énamino-cétone intermédiaire dont l'hydrolyse acide conduit à une β -dicétone.

STORK et coll. (62) traitent la morpholino-énamine de la cyclohexanone par le chlorure de benzoyle et acylent par différents chlorures d'acides une série d'énamines de cyclanones (49). HUNIG et coll. après avoir développé l'étude de la réaction en introduisant quelques modifications expérimentales (63) préparent un grand nombre de β -dicétones à partir d'énamines de cyclopentanones et cyclohexanones substituées (51). Plus récemment, JACQUIER et PETRUS (47) réalisent des travaux analogues en série aliphatique mais les composés qu'ils étudient ne peuvent présenter de possibilités d'isomérisie.

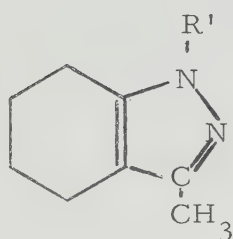
HUNIG et SALZWEDEL (51) condensent le chlorure de propionyle sur le mélange de morpholino-énamines de la méthyl-3 cyclohexanone. Ils ne précisent pas la structure des deux β -dicétones obtenues.

II - ETUDE DE LA REACTION

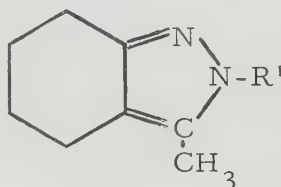


Les β -énamino-cétones intermédiaires apparaissant dans l'étape (B) sont des produits peu stables généralement non isolés mais dont l'étude a été entreprise de façon systématique très récemment. OPITZ et

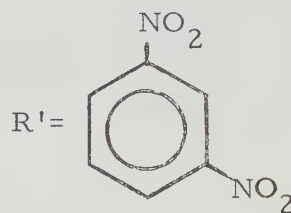
coll. (64) à la suite de leurs travaux sur les cyclohexano-énamines (65)(46) montrent par des preuves spectrales et chimiques que l'acétylation de la pyrrolidino-énamine de la cyclohexanone conduit à 90 % de la β -énamino-cétone tétrasubstituée alors qu'avec les pipéridino- et morpholino-énamines homologues, l'isomère le plus important est celui à double liaison trisubstituée. Ce résultat est confirmé par JACQUIER et MAURY (66) qui étudient le spectre de résonance magnétique nucléaire du composé obtenu à partir de la morpholino-énamine. Ces résultats sont en désaccord avec ceux de EISTERT et WESSENDORF (67) qui n'envisagent que la formation du morpholino-1 acétyl-2 cyclohexène puisque par action de la 2,4 dinitrophénylhydrazine sur la β -énamino-cétone ils pensent obtenir le pyrazole (1)



(1)



(2)



En fait le pyrazole obtenu est (2) comme l'a montré JACQUIER (75) car, en milieu acide, la β -énamino-cétone subit d'abord une hydrolyse et la fonction carbonyle du cycle est plus réactive que celle du groupement acétyle (75a). Remarquons que ces résultats ne précisent pas la structure de la β -énamino-cétone ; seules, les données spectrales sont valables.

Pour les cétones dissymétriques, l'obtention de deux énamines isomères entraîne la formation de deux β -énamino-cétones. Quelle que soit leur structure, elles conduisent par hydrolyse acide à deux β -dicétones isomères de position dont les proportions peuvent être différentes de celles des énamines utilisées suivant la réactivité des ions immonium intermédiaires formés.

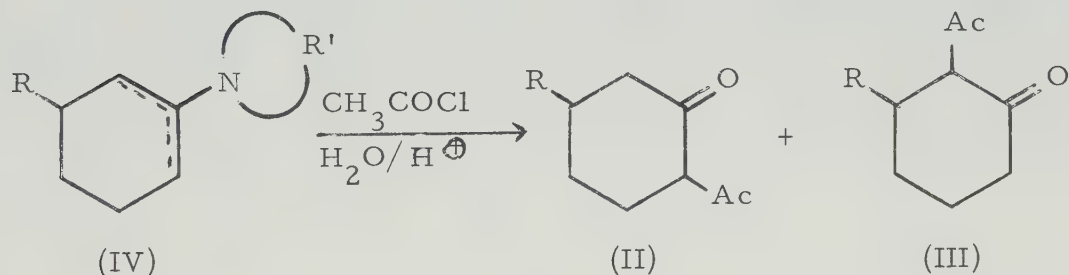
VIG et MATTA (50) par acétylation de la pyrrolidino-énamine de la méthyl-3 cyclohexanone obtiennent l'acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanone. Quant à HUNIG (51) il isole un mélange de propionyl-2 méthyl-5 (et -3) cyclohexanones dont les proportions ne sont pas précisées.

Remarque

L'utilisation d'une amine tertiaire, généralement la triéthylamine, qui absorbe l'hydracide formé dans la réaction permet à toute l'énamine utilisée de réagir avec le chlorure d'acide.

III - RESULTATS OBTENUS

L'acétylation par le chlorure d'acétyle de toutes les énamines préparées a conduit à un mélange de β -dicétones isomères dont la séparation sera exposée en détail dans le chapitre suivant.



Nous avons réuni dans le tableau V les proportions relatives d'isomères obtenus.

Les conditions opératoires ont été les mêmes dans tous les cas, la réaction d'acétylation étant réalisée à température ordinaire. Cependant, à partir des morpholino-énamines, les essais d'acétylation à 80°C (reflux de benzène utilisé comme solvant) ne changent pratiquement pas les proportions d'isomères obtenus.

TABLEAU V

(IV)		% (II)	% (III)	Rdt global %
R	R'			
CH ₃	C ₄ H ₈	78	22	48
	C ₄ H ₈ O	78	22	59
	C ₄ H ₈ O *	79	21	65
	C ₅ H ₁₀	77	23	71
C ₆ H ₅	C ₄ H ₈	72	28	49
	C ₄ H ₈ O	61	39	49
	C ₄ H ₈ O *	62	38	48
	C ₅ H ₁₀	56	44	32
tBu	C ₄ H ₈	100	-	35
	C ₄ H ₈ O	92	8	36
	C ₄ H ₈ O *	91	9	53
	C ₅ H ₁₀	88	12	43

* Les valeurs indiquées ont été obtenues en réalisant la réaction d'acétylation à reflux

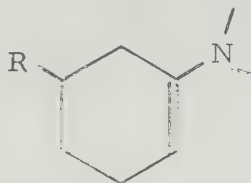
Notons que VIG et MATTA (50) n'ont pas décelé l'existence de l'isomère (III - $R = CH_3$, $R' = C_4H_8$).

Etude des résultats

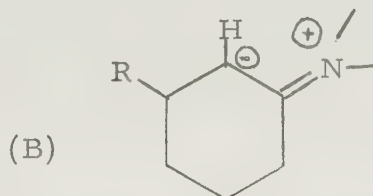
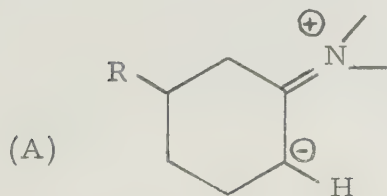
L'examen du tableau V nous permet de faire les remarques suivantes :

1. Les proportions de l'isomère (II) sont prépondérantes d'autant plus que R est encombrant. Cependant les valeurs obtenues ne correspondent pas aux pourcentages d'isomères trouvés pour les énamines (tableau IV p. 38). Il n'est donc pas possible d'établir, par voie chimique, une estimation de ces pourcentages comme l'indiquent de nombreux auteurs (51)(53)(54).

2. L'attaque de l'ion acylium doit se faire du côté le moins substitué donc sur l'énamine



quel que soit le pourcentage initial des formes isomères des énamines. Cependant pour les pyrrolidino-énamines, les % de (II) sont plus importants en accord avec les considérations stériques déjà invoquées pour les énamines. Quand $R = C_6H_5$, la proportion de (II) est plus faible que dans les autres séries. Des deux ions immonium (A) et (B) apparaissant comme intermédiaires réactifs, (B) est le plus favorisé par le groupe phényle attracteur d'électrons.



Dans ce cas l'attaque de l'ion acylium sera plus marqué sur le carbone 2.

Les conditions opératoires ne créent que de faibles variations dans les rendements et les proportions des β -dicétones (II) et (III). On remarque aussi l'analogie des résultats avec ceux obtenus par le traitement acétylant en présence de trifluorure de bore.

PARTIE EXPERIMENTALE

A - SYNTHESE DES ENAMINES

MODE OPERATOIRE GENERAL

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un séparateur d'eau et d'un réfrigérant, on place 1 mole de cétone, 1,5 mole d'amine et 0,2 g d'acide paratoluènesulfonique. L'ensemble est mis en solution dans 300 à 400 cm³ de benzène anhydre. On adapte à la sortie du réfrigérant une arrivée d'azote.

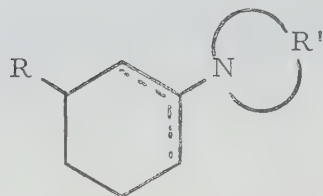
Le mélange réactionnel est chauffé à reflux jusqu'à ce que la formation d'eau cesse dans le séparateur. Le solvant est chassé et le résidu distillé sous vide en atmosphère inerte.

Si l'énamine ainsi obtenue n'est pas mise en réaction aussitôt, elle peut être conservée peu de temps au réfrigérateur sous azote.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Toutes les réactions étant réalisées suivant le mode opératoire décrit, nous avons groupé les résultats expérimentaux dans le tableau VI. Nous y indiquons les quantités de réactifs et les temps de chauffage à reflux.

TABLEAU VI



(IV)

Enamine (IV)	R	R'	Cétone (grammes)	Amine (grammes)	Temps (heures)	Rdt %*
(IV) ₁	CH ₃	C ₄ H ₈	22,4 (0,2 mole)	21,3 (0,3 mole)	9	89
(IV) ₂	CH ₃	C ₄ H ₈ O	56 (0,5 mole)	65,2 (0,75 mole)	9	85
(IV) ₃	CH ₃	C ₅ H ₁₀	33,6 (0,3 mole)	38,3 (0,45 mole)	8	74
(IV) ₄	C ₆ H ₅	C ₄ H ₈	26 (0,149 mole)	15,6 (0,22 mole)	7	83
(IV) ₅	C ₆ H ₅	C ₄ H ₈ O	20 (0,115 mole)	15 (0,172 mole)	8	79
(IV) ₆	C ₆ H ₅	C ₅ H ₁₀	25,7 (0,148 mole)	18,9 (0,22 mole)	8	60
(IV) ₇	tBu	C ₄ H ₈	30,8 (0,2 mole)	21,3 (0,3 mole)	4,5	84
(IV) ₈	tBu	C ₄ H ₈ O	30,8 (0,2 mole)	26,1 (0,3 mole)	4,5	78
(IV) ₉	tBu	C ₅ H ₁₀	15,4 (0,1 mole)	12,8 (0,15 mole)	5,5	81

* Les rendements sont déjà indiqués dans le tableau III p. 37 .

Dans le tableau suivant nous indiquons les principales constantes physiques des énamines obtenues. Nous y précisons également les absorptions caractéristiques en spectrographie infrarouge.

TABLEAU VII

Enamine (IV)	Eb (°C)/mm	n_D^{25}	Analyses	$\nu_{\text{C}=\text{C}-\text{N}}$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{C}=\text{CH}}$ (cm^{-1})
$\star$ (IV) ₁	85/1	1,5114	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}$ Calc. %: C 79,94 H 11,59 N 8,48 Tr. : 79,59 11,61 8,50	1635 F	3020 f
$\star\star$ (IV) ₂	130/15	1,5030	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ON}$ Calc. %: C 72,88 H 10,57 N 7,73 Tr. : 72,48 10,56 7,96	1650 F	3050 f
(IV) ₃	140/27	1,5048	$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}$ Calc. %: C 80,38 H 11,81 N 7,81 Tr. : 80,34 11,69 8,00	1645 F	3050 f
(IV) ₄	168/2,5	1,5736	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}$ Calc. %: C 84,53 H 9,31 N 6,16 Tr. : 84,60 9,40 6,32	1630 F	-
(IV) ₅	156/1	1,5592	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ON}$ Calc. %: C 78,97 H 8,70 N 5,76 Tr. : 79,08 8,89 5,93	1645 F	-
(IV) ₆	180/3,8	1,5585	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}$ Calc. %: C 84,59 H 9,61 N 5,80 Tr. : 84,54 9,79 5,90	1645 F	-
(IV) ₇	114/2	1,5078	$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}$ Calc. %: C 81,09 H 12,15 N 6,76 Tr. : 81,30 12,23 6,83	1635 F	3030 f
(IV) ₈	134/3	1,5020	$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{ON}$ Calc. %: C 75,28 H 11,28 N 6,27 Tr. : 75,78 11,78 6,47	1655 F	3060 f
(IV) ₉	122/1,2	1,5028	$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}$ Calc. %: C 81,38 H 12,29 N 6,33 Tr. : 81,17 12,27 6,48	1650 F	3050 f

* Le pyrrolidino-1 méthyl-5 cyclohexène-1 est décrit par VIG et MATTA (50)

* * Le morpholino-1 méthyl-5 cyclohexène-1 et son isomère sont décrits par STORK(49) et par HUNIG (51).

Remarque : Les énamines synthétisées contiennent toujours des traces de composé carbonylé remarquées en infrarouge par une légère absorption ν C=O vers $1715-1720\text{ cm}^{-1}$.

B - ACETYLATION DES ENAMINES

MODE OPERATOIRE GENERAL (50)

Dans un ballon à trois tubulures de 500 cm^3 muni d'une agitation centrale énergique, d'une boule à brome, d'une arrivée d'azote et éventuellement d'un réfrigérant ascendant (voir remarque ci-dessous), on place 0,15 mole d'énamine et 0,165 mole de triéthylamine préalablement séchée sur sodium. On ajoute 200 cm^3 de benzène anhydre et on coule goutte à goutte 0,15 mole de chlorure d'acétyle en solution dans 50 cm^3 de benzène anhydre, de façon à ce que la température se maintienne vers 30°C .

La précipitation de chlorhydrate de triéthylamine est immédiate et le milieu jaunit rapidement. L'addition terminée, le milieu est agité une nuit à température ambiante sous atmosphère d'azote. Le chlorhydrate est ensuite filtré et lavé au benzène.

L'hydrolyse du filtrat est réalisée en chauffant le milieu réactionnel 5 heures à reflux avec 20 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré, puis 0,5 heure avec 50 cm^3 d'eau.

Après refroidissement, la couche benzénique est décantée et la phase aqueuse extraite plusieurs fois au benzène (ou éther). Les solutions benzéniques sont lavées à l'eau jusqu'à pH 5-6 puis séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées.

Le mélange de β -dicétone est récupéré par distillation sous vide.

Remarques

1. Après addition du chlorure d'acétyle, le milieu réactionnel peut être mis à reflux 10 à 15 heures. Cette acétylation à chaud a été réalisée pour les morpholino-énamines.

2. Les β -énamino-cétones intermédiaires (voir mécanisme

p. 41) peuvent être isolées avant hydrolyse du milieu réactionnel. Pour cela, après filtration du chlorhydrate de triéthylamine, on chasse le solvant et on distille le résidu sous atmosphère d'azote.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Les β -dicétones distillées contiennent toujours une certaine quantité des cétones de départ. Les composés dicarbonylés sont alors identifiés par leurs chromatogrammes comparés à ceux obtenus après acétylation par l'anhydride acétique en présence de trifluorure de bore (chapitre II).

Le tableau suivant indique les quantités de réactifs utilisés pour synthétiser les β -dicétones isomères à partir de chaque énamine. Comme dans le tableau V p. 44 les résultats marqués correspondent à ceux de la réaction d'acétylation faite à reflux.

1. Acétyl-2 méthyl-5(et -3) cyclohexanones

(II et III - R = CH₃)

Enamine (IV) (grammes)	Triéthylamine (grammes)	Clorure d'acétyle (grammes)	Rdt %	
R' = C ₄ H ₈	25 (0, 15 mole)	16,7 (0, 165 mole)	12,2 (0, 15 mole)	48
R' = C ₄ H ₈ O	19 (0, 105 mole)	11,6 (0, 115 mole)	8,2 (0, 105 mole)	59
R' = C ₄ H ₈ O*	27,1 (0, 15 mole)	16,7 (0, 165 mole)	11,8 (0, 15 mole)	65
R' = C ₅ H ₁₀	32,6 (0, 182 mole)	20,2 (0, 2 mole)	14,3 (0, 182 mole)	71

2. Acétyl-2 phényl-5 (et -3) cyclohexanones(II et III - R = C₆H₅)

Enamine (IV)		Triéthylamine	Chlorure d'acétyle	Rdt%
R' = C ₄ H ₈	24,2 (0,106 mole)	11,8 (0,117 mole)	8,3 (0,106 mole)	49
R' = C ₄ H ₈ O	18,7 (0,077 mole)	8,58 (0,85 mole)	6,05 (0,077 mole)	49
R' = C ₄ H ₈ O*	9,2 (0,038 mole)	4,24 (0,042 mole)	3 (0,038 mole)	48
R' = C ₅ H ₁₀	19 (0,079 mole)	8,9 (0,088 mole)	6,2 (0,079 mole)	32

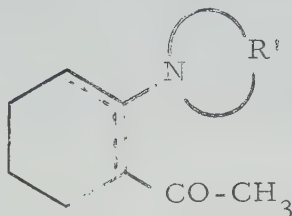
3. Acétyl-2 tertibutyl-5 (et -3) cyclohexanones

(II et III - R = t Bu)

Enamine (IV)		Triéthylamine	Chlorure d'acétyle	Rdt %
R' = C ₄ H ₈	33 (0,158 mole)	17,6 (0,174 mole)	12,4 (0,158 mole)	35
R' = C ₄ H ₈ O	15,7 (0,07 mole)	7,78 (0,077 mole)	5,53 (0,07 mole)	36
R' = C ₄ H ₈ O*	11,8 (0,053 mole)	5,86 (0,058 mole)	4,16 (0,053 mole)	53
R' = C ₅ H ₁₀	14,3 (0,065 mole)	7,17 (0,071 mole)	5,08 (0,065 mole)	43

Les proportions d'isomères obtenus sont déjà indiquées tableau V p. 44

C - β -ENAMINO-CETONES



La position de la double liaison a été discutée et les travaux contradictoires réalisés par OPITZ et ZIMMERMANN (46c) et par EISTERT et WESSENDORF (67) sur la β -énamino-cétone obtenue par acétylation du morpholino-1 cyclohexène nous ont amenés à reprendre les recherches dans ce domaine. Nous avons synthétisé la morpholino-énamine de la cyclohexanone acétylée par le chlorure d'acétyle puis isolé et caractérisé le mélange de β -énamino-cétones intermédiaires.

Cette même opération a été réalisée à partir de la méthyl-3 cyclohexanone.

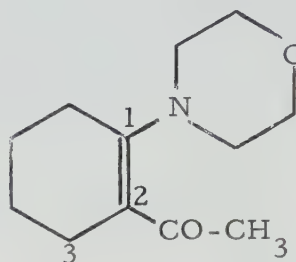
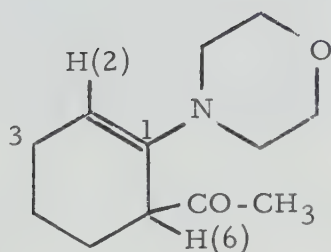
MODE OPERATOIRE GENERAL

Nous avons utilisé la méthode de EISTERT (67). Seules les proportions relatives de réactifs changent par rapport au mode opératoire d'acétylation déjà décrit. On emploie 0,15 mole d'énamine pour 0,3 mole de triéthylamine et 0,16 mole de chlorure d'acétyle (excès 10 %).

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Le morpholino-1 cyclohexène a été préparé par la méthode décrite de synthèse des énamines. Les constantes trouvées sont en accord avec les auteurs (49)(67).

1. Morpholino-1 acétyl-6 (et -2) cyclohexènes-1



Réactifs

- Morpholino-1 cyclohexène : 26,9 g (0,161 mole)
- Triéthylamine : 32,5 g (0,322 mole)
- Chlorure d'acétyle : 13,9 g (0,177 mole)
- Benzène anhydre : 400 cm³

Après traitement on obtient 16,1 g d'une fraction distillant entre 163 et 173°/14 mm. Cette fraction redistillée est identifiée comme étant l'intermédiaire cherché.

Rdt % = 46 %

Eb_{2,4} = 132°

n_D²⁵ = 1,5152

Analyse C₁₂H₁₉O₂N

Calc. % : C 68,86
Tr. : 68,22

H 9,15
9,08

N 6,69
6,57

Spectre I. R.

1705 cm ⁻¹	✓	C=O	non conjugué de la forme (A)	F
1670 cm ⁻¹	✓	C=O	conjugué de la forme (B)	f
1645 cm ⁻¹	✓	C=C	F	
3040 cm ⁻¹	✓	C=CH	ff	

L'étude de ce spectre montre déjà une plus forte proportion de (A).

Spectre R. M. N.

La présence d'un triplet à $\delta = 4,91$ ppm ne pouvant caractériser que le proton H(2) de la forme (A) ($J_{2,3} = 4$ cps) dont l'intégrale conduit à 80 % du total, montre sans ambiguïté la majorité de (A). Le triplet est légèrement déformé par le couplage allylique entre H(2) et H(6)

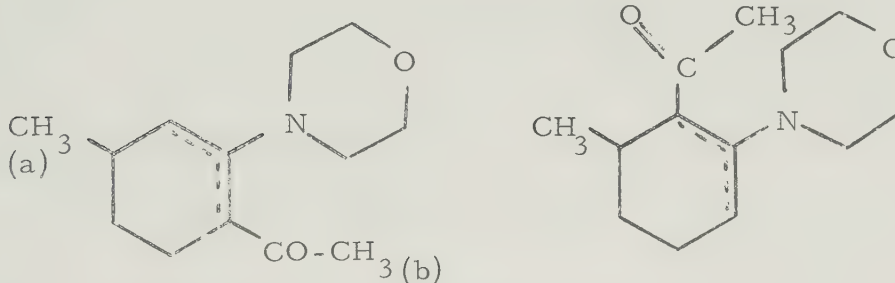
$\delta = 2,02$ ppm (s.) pour le méthyle de (A)
 $\delta = 2,23$ ppm (s.) pour le méthyle de (B) déblindé car situé dans le plan de la double liaison.

Deux publications très récentes ont confirmé ces résultats (64)(66).

2. β -énamino-cétones de la méthyl-3 cyclohexanone

C'est la morpholino-énamine qui a été utilisée pour la réaction d'acétylation.

Nous devons obtenir 4 isomères :

Réactifs

- morpholino-1 méthyl-5(et -3) cyclohexènes-1: 13,35 g (0,074 mole)
- triéthylamine : 14,9 g (0,148 mole)
- chlorure d'acétyle : 6,36 g (0,081 mole)
- benzène anhydre : 200 cm³

A la distillation on obtient 8,9 g d'un liquide visqueux brunissant très vite.

Rdt = 56 %	$\text{Eb}_1 = 127-128^\circ$	$n_D^{25} = 1,5071$
Analyse	$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$	Calc. % : C 69,92 H 9,48 N 6,27
		Tr. : 70,26 9,14 6,34

Spectre I. R.

Les résultats sont analogues à ceux observés pour les β -énamino-cétones de la cyclohexanone mais il n'est pas possible de différencier les isomères de position.

1705 cm^{-1}	v	C=O non conjugué	F
1670 cm^{-1}	v	C=O conjugué	f
1645 cm^{-1}	v	C=C	F
3040 cm^{-1}	v	C=CH	ff

Ces valeurs montrent une prédominance des isomères à double liaison trisubstituée.

Spectre R. M. N.

Un multiplet complexe apparaît pour les protons éthyléniques des deux formes. On peut déceler un triplet à $\delta = 4,87$ ppm et un doublet à $\delta = 4,72$ ppm mais la figure observée est très déformée.

Dans un multiplet important apparaissent 4 singlets à $\delta = 1,91 - 1,97 - 2,05 - 2,21$ ppm que l'on peut attribuer au méthyle (b) de chacun des isomères. Dans la région de 1 ppm le substituant méthyle (a) donne plusieurs doublets superposés.

Nous pouvons conclure à la présence d'un mélange dans lequel les composés à double liaison trisubstituée dominant mais dont il est impossible de préciser la nature exacte.

CHAPITRE IV

SEPARATION ET IDENTIFICATION DES β -DICETONES ISOMERES

L'acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanone (II - R = CH₃) déjà décrite a été identifiée par ses constantes physiques et par des réactions chimiques connues. Les isomères des autres séries ont été identifiés par leurs propriétés spectrales et leurs structures confirmées par les travaux ultérieurs.

I - SEPARATION DES ISOMERES

La distillation à la colonne à bande tournante étant inefficace, les isomères ont été séparés par chromatographie en phase gazeuse sauf l'acétyl-2 phényl-5 cyclohexanone (II - R = C₆H₅) qui a pu être isolée par cristallisation directement dans le mélange.

Le tableau suivant indique les conditions expérimentales de séparation des différents isomères :

TABLEAU VIII

β -dicétones		Colonne	Température (°C)	Temps de rétention (mn)
$R = CH_3$	II	Apiezon L 30% Support : chromosorb W 45/60	190	32
	III	6 mètres	190	27
$R = C_6H_5$	II	Apiezon L 20 % Support : chromosorb W 60/80	220	11
	III	1,5 mètre	220	6
$R = tBu$	II	Apiezon L 30 % Support : chromosorb W 45/60	215	22
	III	3mètres	215	18

- le débit du gaz vecteur (hydrogène) est constant ($200 \text{ cm}^3/\text{mn}$)

- l'obtention des β -dicétones (III) a toujours été difficile à cause de leur faible proportion dans les mélanges et leurs conditions chromatographiques de séparation souvent peu favorables.

- l'acétyl-2 phényl-5 cyclohexanone (II - $R = C_6H_5$) cristallisant dans le milieu est purifiée par lavages rapides à l'alcool éthylique. Une série de lavages suivie de concentrations successives du solvant permet d'isoler ce composé.

II - CONSTANTES PHYSIQUES

Ces constantes sont réunies dans le tableau suivant :

TABLEAU IX

β -dicétones		Eb (°C/mm)	n_D^{25}	Formule brute	Analyses
R = CH ₃	II	115/17 F = 11 9°	1,4952	C ₉ H ₁₄ O ₂	Calc. % : C 70,10 H 9,15 Tr. : 70,15 9,18
	III	-	1,4922	C ₉ H ₁₄ O ₂	Calc. % : C 70,10 H 9,15 Tr. : 70,03 8,96
R = C ₆ H ₅	II	163/1,5 F = 73°	-	C ₁₄ H ₁₆ O ₂	Calc. % : C 77,75 H 7,46 Tr. : 77,68 7,46
	III	-	1,5640	C ₁₄ H ₁₆ O ₂	Calc. % : C 77,75 H 7,46 Tr. : 77,91 7,29
R = tBu	II	116,5/2,5	1,4960	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	Calc. % : C 73,43 H 10,27 Tr. : 73,65 10,27
	III	-	1,4827	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	Calc. % : C 73,43 H 10,27 Tr. : 73,56 10,26

Les composés dont les points d'ébullition ne figurent pas dans le tableau n'ont pas été isolés en quantité suffisante pour être distillés ultérieurement.

Les constantes de (II - R = CH₃) sont en accord avec celles de la littérature (1)(2)(50)(68).

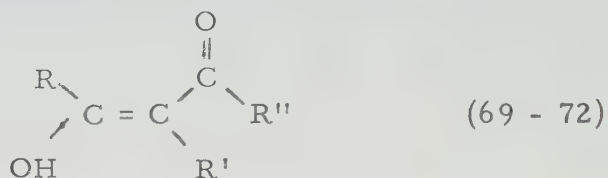
III - ETUDES SPECTRALES

1. Généralités

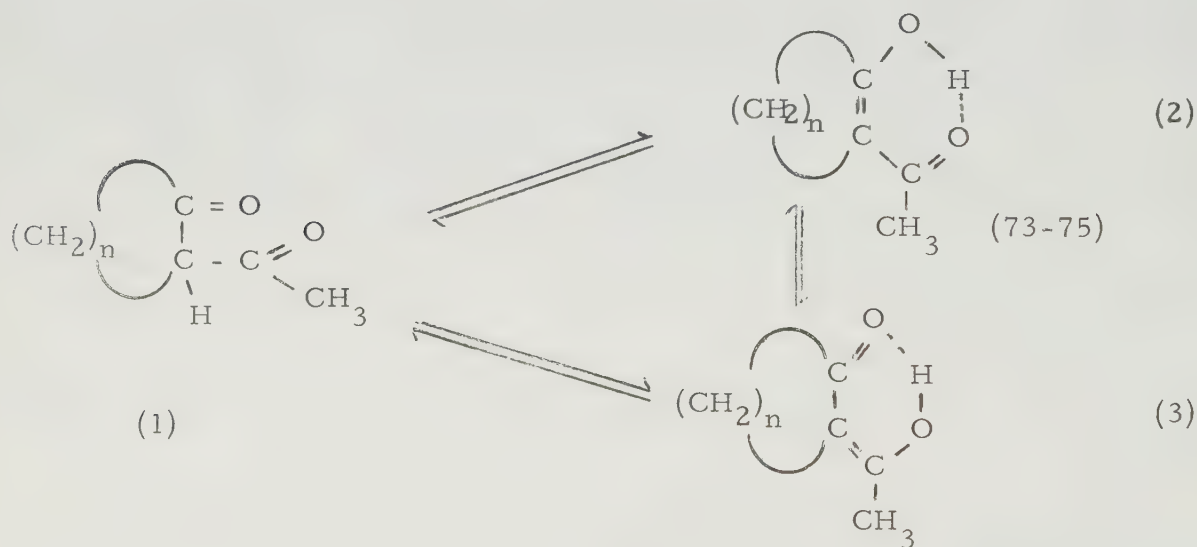
Le proton en α des deux fonctions carbonyles est rendu très mobile ce qui favorise une forte énolisation des β -dicétones obtenues.

L'énolisation fait apparaître un groupe hydroxyle en β d'une fonction carbonyle. Par établissement d'une liaison hydrogène, il se forme une structure chélatée. Ce chélate est dit "conjugué" pour le différencier des chélates habituellement obtenus dans le cas des β -hydroxycétones par exemple.

Si en série aliphatique, peuvent apparaître des structures "trans" non chélatées du type



la présence du cycle empêche cette éventualité. En série cyclanique il n'y a donc possibilité d'équilibre qu'entre trois formes :



Ces dernières années, de nombreuses études par résonance magnétique nucléaire, spectrographies infrarouge et ultraviolette ont été entreprises sur les β -dicétones.

LOWE (76) et LINTVEDT (77) étudient l'équilibre céto-énolique de benzoyl, et acétylcétones aliphatiques. Ils montrent que l'énolisation a lieu à 90 % du côté du groupe phényle dans la benzoylacétone.

CAMPBELL et GILOW (37)(78) font l'étude infrarouge et ultraviolette de benzoylcyclanonesénolisées et GORODETSKY étudie des acétylstéroïdes (27)(34).

Des études intéressantes par résonance magnétique nucléaire ont été réalisées par GIESSNER-PRETTRE (79) en série aliphatique ainsi que par BURDETT (36) qui étudie l'influence du solvant et de la température sur l'équilibre céto-énolique (80). Des études spectrales systématiques ont été réalisées récemment par POIMBOEUF (81) sur des β -dicétones et des β -cétoesters aliphatiques.

Plus voisins de nos travaux sont ceux exposés par MERENYI et coll. (74) qui étudient une série de cycladiones et l' α -acétylcyclopentanone.

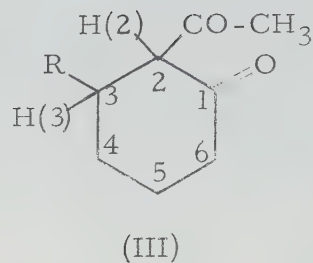
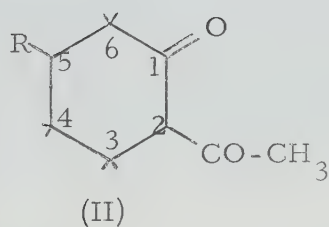
2. Etude des spectres de résonance magnétique nucléaire

Les études déjà réalisées sur les spectres de R. M. N. de β -dicétones ont montré que le groupement méthyle de la forme cétonique et celui de la forme énolique donnaient des signaux en général séparés, le second apparaissant à des champs plus élevés que le premier (36)(79)(82).

D'autre part, les spectres sont caractérisés, par le signal du proton de l'hydroxyle énolique, signal dont l'intégration permet de calculer le % d'énol. Lorsque les β -dicétones ne sont pas complètement énolesés, le proton en α des deux fonctions carbonyles est nettement déplacé vers les champs faibles, et l'intégration du signal obtenu permet de vérifier le % de forme dicétonique.

Dans le tableau suivant sont consignées les principales valeurs obtenues :

TABLEAU X



β -dicétones		δ R	J	δ CH ₃	δ OH (énol)	% énol	δ H(2)	J	δ H(3)	spectre n°
R=CH ₃	II	1,02(d)	5	2,09e(s)	15,71(s)	>95	-	-	-	1
	III	0,94(d) 1,11(d)	6,5 7	2,08e(s) 2,12e(s)	- 16,11(s)	65	3,03(d)	10	-	2
R=C ₆ H ₅	II	6,95(s)	-	1,98e(s)	15,42(s)	>95	-	-	-	3
	III	6,95(s)	-	1,71e(s)	15,84(s)	>95	-	-	3,79(t) (J=4)	4
R=tBu	II	0,90(s)	-	2,02e(s)	15,49(s)	>95	-	-	-	5
	III	0,83(s) 0,87(s) 0,91(s)	- - -	2,17c(s) - -	- 16,05(s)	15	3,46(d)	7	-	6

e : émol

c : cétone

* Pour ce composé le % d'énol peut aussi être déterminé par intégration des signaux séparés correspondant au substituant R = CH₃ de la forme dicétonique (δ = 0,94 ppm) et de la forme émolique (δ = 1,11 ppm).

Interprétation des résultats

a) R = CH₃

1. Le composé (II) présente les constantes physiques de l'acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanone.

L'étude du spectre de R. M. N. confirme la structure . Le doublet à $\delta = 1,02$ ppm donné par le substituant méthyle est déformé et dissymétrique. ANET (83) observe le même résultat pour la méthyl-3 cyclohexanone, le doublet reprenant une forme normale lorsque le carbone 2 est deutéré. Il pense que sous l'influence du carbonyle apparaissent des interactions entre les protons H(2) et le proton H(3) ce qui entraîne une perturbation dans le signal donné par le substituant sur le carbone 3 .

2. Dans la forme dicétonique du composé (III) le proton H(2) en α de deux fonctions carbonyles est le plus déplacé. Son signal est le doublet à $\delta = 3,03$ ppm avec une constante de couplage de 10 cps. Cela implique que les protons H(2) et H(3) occupent des positions trans diaxiales donc que le groupement acétyle s'est placé en position équatoriale en accord avec (27).

Pour (III), le signal du méthyle de la forme énolique apparaît à un champ plus faible ($\delta = 2,12$ ppm) que celui de la forme dicétonique ($\delta = 2,08$ ppm) ce qui est contraire aux résultats généralement observés (36)(79)(82). Des auteurs (84) ont récemment montré que le pourcentage de forme dicétonique augmente avec la constante diélectrique du solvant et avec l'acidité du milieu. Or, par l'étude du spectre de (III) dans le tétrachlorure de carbone en présence d'acide trifluoracétique, on constate une augmentation du signal à $\delta = 2,08$ ppm (et du doublet à 1,11 ppm). Ceci confirme le résultat établi. Des déplacements chimiques de ce type, n'ont été observés que dans le cas de certains β -cétoesters en particulier pour l' α -carbéthoxycyclohexanone (85).

Dans la pyridine, les glissements chimiques sont inversés. Le méthyle de la forme énolique résonne à $\delta = 2,10$ ppm et celui de la forme dicétonique à $\delta = 2,17$ ppm.

b) R = C₆H₅

1. Le spectre de l'isomère (II) montre que dans la zone vers

$\delta = 2$ ppm, il y a superposition des signaux donnés par les protons H(3) et les protons H(6). La figure obtenue est complexe et l'observation des glissements chimiques ne permet pas de préciser si les protons H(6) sont en α d'une double liaison (énolisation du carbonyle du cycle) ou d'une fonction carbonyle (énolisation du groupement acétyle).

2. Dans le composé (III) complètement énoisé, le proton H(3) en α du groupe phényle et de la double liaison énoïque doit être le plus déplacé. Or, il résonne sous forme de triplet (couplage avec H(4)) à $\delta = 3,79$ ppm. Ceci précise sa structure sans ambiguïté, l'isomère (II) ne pouvant donner un tel résultat.

Les deux protons H(6) en α de la fonction carbonyle apparaissant à $\delta = 2,27$ ppm(1), ceci implique l'équivalence de ces deux protons.

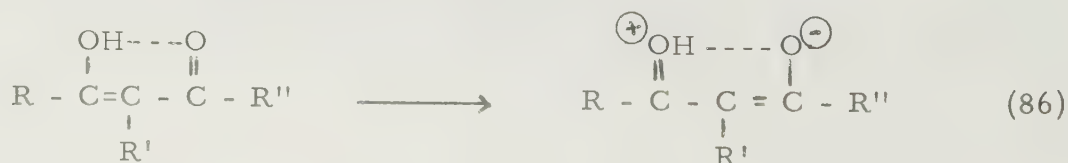
c) R = tBu

La structure du composé (III) est établie par analogie avec celle de l'acétyl-2 méthyl-3 cyclohexanone (III - R = CH₃). L'apparition du doublet de H(2) à $\delta = 3,46$ ppm de constante de couplage = 7 cps montre que dans la forme dicétonique le groupement acétyle se trouve aussi en position équatoriale.

Dans la forme énoïque de (III) le signal du substituant tertio-butyle se présente sous forme de deux singlets à $\delta = 0,87$ et $\delta = 0,91$ ppm, le second étant environ deux fois moins intense que le premier. Les trois méthyles du groupe tertio-butyle ne sont donc pas équivalents ce qui laisse supposer une rotation gênée du groupement. L'examen des modèles moléculaires montre que la gêne stérique est plus forte dans le cas où la double liaison de l'énol est exocyclique.

3. Etude des spectres infrarouge

La chélation des formes énoïques des composés obtenus entraîne de nombreuses particularités en infrarouge. L'équilibre entre les deux formes de résonance des β -dicétones :



entraîne un affaiblissement du caractère non saturé de la fonction carbonyle. La conjugaison avec une double liaison, associée à la présence d'une forme chélatée provoque pour le groupement carbonyle un abaissement de fréquence d'absorption pouvant aller jusqu'à 100 cm^{-1} (70). Les spectres étudiés ne présentent pas la bande caractéristique d'un carbonyle conjugué vers $1670\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$ mais une absorption intense vers 1600 cm^{-1} . Cette bande peut être attribuée au groupement carbonyle chélaté (86) plutôt qu'à la double liaison de l'énol, cette dernière absorption étant complètement masquée à cause de l'intensité de la bande observée.

D'autre part, la liaison hydrogène apparaissant dans les chélates est beaucoup plus forte qu'un pont hydrogène habituel (87) ce qui entraîne de fortes perturbations dans l'absorption du groupe hydroxyle.

Il est possible en infrarouge de déceler les formes dicétoniques dans les composés presque totalement énoles. La bande d'absorption du carbonyle est dédoublée sans qu'il soit possible d'attribuer avec certitude une fréquence à l'un ou l'autre des carbonyles, les cyclohexanones absorbant dans les mêmes régions que les cétones saturées (88). Cependant la cyclohexanone et la méthyl-3 cyclohexanone présentant une $\nu\text{ C=O}$ vers 1715 cm^{-1} (89) nous pensons que la fréquence la plus élevée (environ 1725 cm^{-1}) observée dans les spectres, est celle d'absorption du carbonyle du groupement acétyle.

Dans le tableau suivant sont réunis les résultats observés:

TABLEAU XI

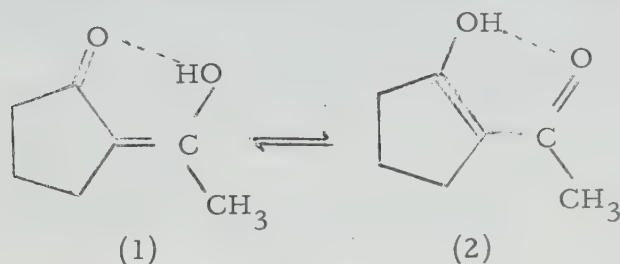
	R = CH ₃		R = C ₆ H ₅		R = tBu	
	(II)	(III)	(II) *	(III)	(II)	(III)
$\nu\text{ C=O}$ énoI	1610 F	1600 M	1585 F F	1600 F	1610 F	1600 f
$\nu\text{ C=O}$ cétone	1710 f	1710 F	-	1700 f	1695 f	1700 F
	1725 f	1725 f		1710 f	1715 f	1720 M
$\nu\text{ OH}^{**}$ énoI	2400 à 3600	2400 à 3600	2400 à 3250	2300 à 3200	2300 à 3400	2600 à 3500
Spectre n°	1	2	3	4	5	6

* Spectre réalisé en solution dans le tétrachlorure de carbone

** Les bandes d'absorption $\nu\text{ OH}$ sont très étalées et peu intenses.

L'absorption est même très faible dans le cas de l'acétyl-2 tertio-butyl-3 cyclohexanone (III - R = tBu) .

FORSEN et MERENYI (74) constatent un dédoublement des bandes d'absorption de l'énol de l' α -acétylcyclopentanone vers 1600 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$). Ils en déduisent qu'il y a deux formes énoliques en équilibre. La comparaison des fréquences et des intensités des bandes d'absorption $\nu\text{ C=O}$ des énols avec celles de l'acétylcyclopentane et de la cyclopentanone leur suggère que l' α -acétylcyclopentanone existe de façon préférentielle sous la forme énolique(2) à condition que les résultats infrarouge pour les carbonyles soient valables pour les carbonyles chélatés.



Un tel phénomène n'est pas observé pour les β -dicétones étudiées. Des conclusions sur la structure des formes énoliques ne peuvent donc pas être déduites de l'étude de ces spectres.

4. Etude des spectres ultraviolet

Dans leur forme énolique, les composés étudiés présentent un carbonyle en α d'une double liaison substituée par un hydroxyle. L'existence de ces deux chromophores conjugués entraîne habituellement l'apparition de deux bandes R et K la première attribuée à la fonction carbonyle (de faible coefficient d'extinction moléculaire : ϵ , et de plus forte longueur d'onde) la seconde à la double liaison (fort ϵ) mais la substitution par le groupe hydroxyle entraîne un effet bathochrome important de la bande K(90).

Les composés dicarboxylés absorbent généralement vers $270\text{-}280\text{ m}\mu$ et la bande K va être déplacée jusque dans cette région. Les deux formes tautomères des β -dicétones vont donc absorber dans le même domaine mais l' ϵ de l'énol est si intense que celui de la forme dicétonique n'est pas décelé. Le phénomène de chélation entraîne un déplacement supplémentaire vers les grandes longueurs d'onde (86).

Le % de forme énolique dépendant de la polarité du solvant employé (80)(84) nous avons réalisé les spectres dans le tétrachlorure de carbone et dans l'alcool éthylique et avons vérifié que dans ce dernier solvant l' ϵ était toujours plus faible. La forme dicétonique est donc favorisée dans un solvant polaire ainsi que l'ont indiqué les auteurs.

Les valeurs obtenues sont réunies dans le tableau suivant :

TABLEAU XII

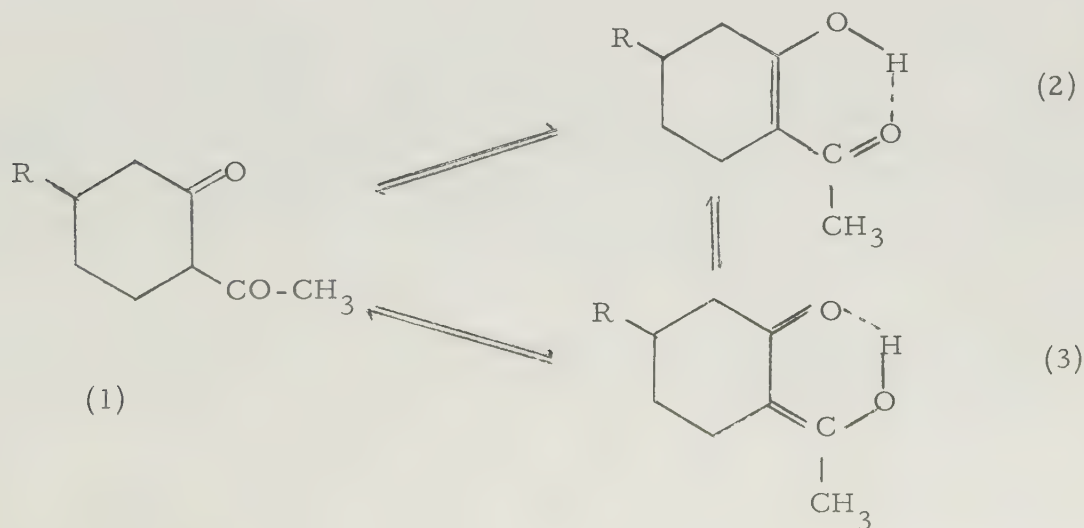
		C_2H_5OH			CCl_4		
		C mole/l	λ m μ	ϵ	C	λ	ϵ
R=CH ₃	II	1.10^{-4}	287	8400*	$0,98.10^{-4}$	285	8700
	III	$1,33.10^{-4}$	290	5400	$1,31.10^{-4}$	282	6500
R=C ₆ H ₅	II	$0,73.10^{-4}$	284	9300	$0,66.10^{-4}$	282	10800
	III	$1,05.10^{-4}$	285	5900	$0,69.10^{-4}$	283	6800
R=tBu	II	$0,74.10^{-4}$	287	6200	$0,79.10^{-4}$	282	7300
	III	$9,29.10^{-4}$	285	400	$9,06.10^{-4}$	283	510

* LACEY (68) trouve pour ce composé une absorption à $\lambda = 291$ m μ ($\epsilon = 7000$) dans l'alcool éthylique.

Remarquons les faibles coefficients d'extinction moléculaire pour (III) (R = tBu) érolisé à 15 % seulement.

Conclusion des études spectrales

Dans l'équilibre céto-énolique p. 60 les auteurs envisagent un passage rapide entre les deux formes tautomères (2) et (3).



GARBISCH (91) pense déceler l'existence d'un tel équilibre dans le cas de formyl-2 cyclanones. L'étude des spectres de R. M. N. de ces composés lui permet de déterminer les % respectifs des deux formes énoliques par intégration des protons aldéhydiques de chaque énol.

Cependant DEUTSCH et DEUTSCH (92) dans une étude analogue n'observent pas de signaux séparés pour les protons aldéhydiques et présentent les formyl-2 cyclanones essentiellement avec une double liaison énolique exocyclique. Ils émettent l'hypothèse que la forme (3) existe seule. Très récemment (93) GARBISCH indique que les résultats de ces auteurs sont erronés et que ses propres conclusions sont exactes. La structure de la forme énolique est donc très discutée.

Dans le cas des β -dicétones complètement énolesées que nous étudions, le méthyle ne donne qu'un seul signal.

O'LOANE et coll. (82) étudient une série de composés acétylés et observent que le méthyle en α d'une fonction $>C=O$ résonne entre 2,29 et 2,16 ppm alors que celui en α d'un groupe $>C-OH$ résonne entre 2,15 et 2 ppm. Suivant le déplacement chimique observé dans un composé, ils en déduisent l'environnement du méthyle et concluent sur la position de la double liaison de l'énol, n'envisageant qu'une forme possible. MAZUR et coll. (27) utilisent des conclusions analogues.

Cependant le méthyle en position équatoriale dans (1) passe dans le plan de la double liaison dans la forme (2). Dans le but de vérifier que cette modification de structure n'entraînait pas de déplacements chimiques importants du méthyle, nous avons synthétisé l'acétylcyclohexène suivant la méthode de CASALS (94). Le glissement chimique du méthyle (dans le plan de la double liaison) est pour ce composé de $\delta = 2,18$ ppm. Le passage à la forme demi-chaise n'entraîne donc pas de fortes perturbations pour les constantes de R. M. N. du CH_3 .

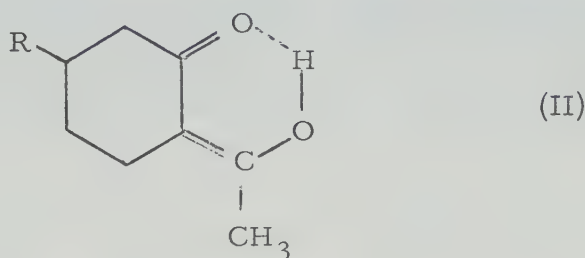
Le signal observé pour le méthyle d'une acétyl-2 cétone complètement énolesée semble donc être celui d'une seule forme énolique ou d'un équilibre tautomère mais très fortement déplacé vers l'une des formes.

Ceci peut se confirmer par l'étude des spectres ultraviolet.

Un système du type $\begin{array}{c} R \\ \diagup \\ C=C-C \end{array} \begin{array}{c} O \\ \parallel \\ R'' \end{array}$ absorbe à une longueur d'onde plus faible lorsque la double liaison est endocyclique (type 2) que lorsqu'elle est exocyclique (type 1) (90). Or, les spectres des composés étudiés ne présentent qu'un seul maximum.

En conclusion :

a) les glissements chimiques du groupe méthyle des composés (II) (tableau X p. 62) suggèrent que les acétyl-2 cyclohexanones substituées en position 5 sont énoxisées au niveau du groupement acétyle.



b) Dans le cas des isomères (III) pour $R = CH_3$, les signaux des méthyles de la forme énoxisée et de la forme dicétonique, normaux dans la pyridine sont inversés par rapport aux résultats généralement obtenus lorsque le spectre est réalisé dans le tétrachlorure de carbone. De plus le méthyle de l'acétyl-2 phényl-3 cyclohexanone (III - $R = C_6H_5$) présente un blindage supérieur de 0,27 ppm à celui de son isomère (II).

Les déplacements chimiques sont donc fonction de la nature du solvant et les résultats montrent l'influence du substituant. L'interprétation des spectres pour l'établissement des structures des β -dicétones (III) demeure donc délicate; cependant les résultats de la deuxième partie de cet exposé permettent de supposer que les composés α -acétylés substitués en position 3 présentent aussi une forme énoxisée exocyclique.

5. Etudes comparatives

Nous avons réalisé les spectres de quelques acétyl-2 cyclohexanones afin de les comparer aux β -dicétones étudiées.

Nous disposons des dérivés α -acétylés de la cyclohexanone, la cycloheptanone et la cyclooctanone ainsi que de l'acétyl-2 méthyl-4 cyclohexanone (95).

Le tableau suivant indique les résultats obtenus :

Spectre I. R.

1705 et 1720 cm^{-1}	:	✓	C=O (cétone)	f et f
1605 cm^{-1}	:	✓	C=O (énol)	F
2300 à 3500 cm^{-1}	:	✓	OH (énol)	L f

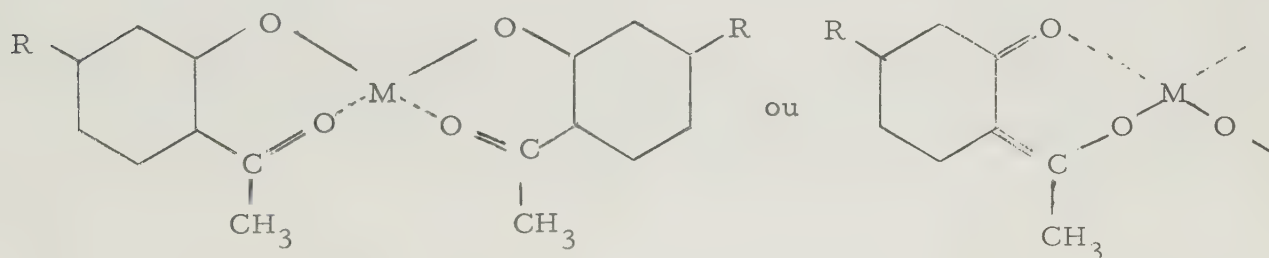
Nous constatons que les résultats obtenus pour ces quatre composés sont similaires à ceux observés dans le cas des acétyl-2 cyclohexanones substituées en 3 ou 5 et que les spectres de R. M. N. montrent un déblindage du groupe méthyle selon la taille du cycle et le substituant suivant la séquence :

(B) < (C) < (A) < (D) en accord avec JACQUIER et MAURY(75) qui étudient les spectres de (A), de (B) et de l'acétyl-2 cyclopentanone dans le chloroforme deutéré.

Dans l'hypothèse d'un équilibre tautomère entre les formes (2) et (3), ce déblindage peut s'expliquer par une augmentation du % de (2), la structure (3) restant prépondérante comme le montrent les valeurs des glissements chimiques.

IV. DERIVÉS CRISTALLISÉS

a) Les composés β -dicarbonylés réagissent avec l'acétate de cuivre pour donner des complexes stables cristallisés à point de fusion caractéristique (96)(97). Les chélates cuivriques ainsi obtenus peuvent présenter deux structures (98).

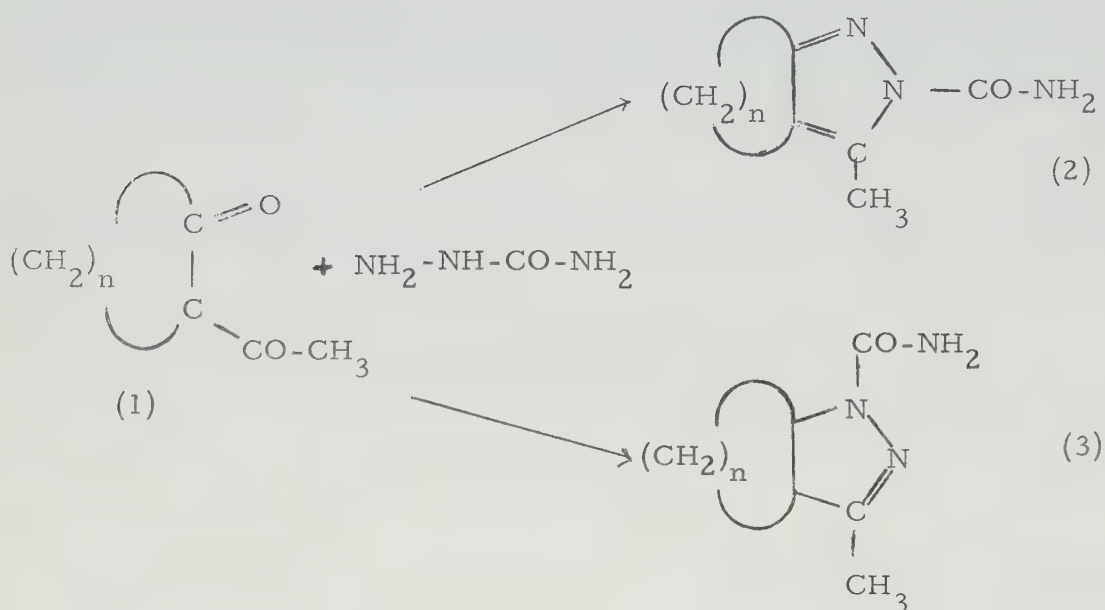


Mode opératoire (96)

40 g d'acétate cuivrique sont dissous dans 350 cm^3 d'eau. 10 cm^3 de cette solution sont rajoutés à chaud à une solution de 2 cm^3 de β -dicétone dans 10 cm^3 d'alcool éthylique. Par refroidissement un dérivé

vert de gris précipite. Il est lavé plusieurs fois à l'éther et recristallisé dans l'éthanol.

b) l'action d'un sel de semicarbazide sur une β -dicétone conduit à un dérivé pyrazolique (99).



Dans le cas d'une β -dicétone dissymétrique il peut se former deux N-carboxamidopyrazoles isomères (100) dépendant de la réactivité du groupement carbonyle cyclique ou exocyclique.

Dans les tableaux suivants sont groupés les principales constantes des dérivés cristallisés obtenus :

TABLEAU XIV

Composés a)

		Formule brute	Analyse	Fusion (alcool)
β -dicétone (II)	R=CH ₃	C ₁₈ H ₂₆ O ₄ Cu	Calc. % : C 57,04 H 7,27 Tr. : 56,64 7,34	* 199-200°
	R=C ₆ H ₅	C ₂₈ H ₃₀ O ₄ Cu	Calc. % : C 68,06 H 6,12 Tr. : 68,25 6,04	263-264°
β -dicétone (III)	R=CH ₃	C ₁₈ H ₂₆ O ₄ Cu	Calc. % : C 57,04 H 7,27 Tr. : 56,70 H 7,02	111-112°

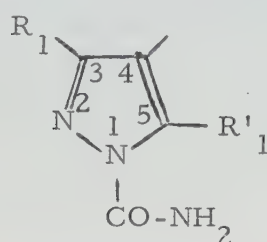
Composés b)

		Formule brute	Analyse	Fusion (eau-alcool)
β -dicétone (II)	R=CH ₃	C ₁₀ H ₁₅ ON ₃	Calc. % : C 62,15 H 7,82 N 21,75 Tr. : 62,10 7,90 21,84	144-145°
	R=C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₁₇ ON ₃	Calc. % : N 16,46 Tr. : 16,27	164-165°
β -dicétone (III)	R=CH ₃	C ₁₀ H ₁₅ ON ₃	Calc. % : C 62,15 H 7,82 N 21,75 Tr. : 62,20 7,91 21,64	100°

* LACEY (68) indique le même point de fusion pour ce composé (198-199°).

Remarque : Les dérivés a) et b) se sont formés pour (II - R = tBu) mais ils n'ont pu être obtenus analytiquement purs.

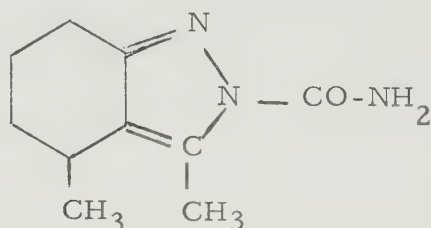
JACQUIER étudie les spectres de R.M.N. d'une série de N-carboxamidopyrazoles dans le chloroforme deutéré et le benzène (100). Il montre que le glissement chimique d'un méthyle en position 5 est supérieur à celui d'un méthyl en position 3.



- $R_1 = \text{CH}_3$, $R'_1 = \text{H}$: $\delta R_1 = 2,29 \text{ ppm}$
- $R_1 = \text{H}$, $R'_1 = \text{CH}_3$: $\delta R'_1 = 2,59 \text{ ppm}$
- $R_1 = \text{CH}_3$, $R'_1 = \text{CH}_3$: $\delta R_1 = 2,20 \text{ ppm}$,
 $\delta R'_1 = 2,51 \text{ ppm}$.

Le N-carboxamidopyrazole obtenu à partir de (III - $R = \text{CH}_3$) a pu être étudié par R.M.N. en solution dans le chloroforme deutéré et le signal du méthyle du cycle pyrazolique résonne à $\delta = 2,50 \text{ ppm}$.

Ceci entraîne que ce composé se trouve principalement sous la forme (2) :



Un signal de faible intensité à $\delta = 2,2 \text{ ppm}$ pourrait être celui du méthyle de la forme (3).

DEUXIEME PARTIE

SCISSION DES ACETYL-2 CYCLOHEXANONES

CHAPITRE I

ACTION DES AGENTS ALCALINS SUR LES β -DICETONES

PARTIE THEORIQUE

I - BIBLIOGRAPHIE

Sous l'action d'agents alcalins, le cycle d' α -acylcyclanones peut se rompre pour conduire à des acides cétoniques.

LESER (1)(101) et BAUER (102) étudient la réaction sur l'acétyl-2 et la benzoyl-2 cyclohexanones.

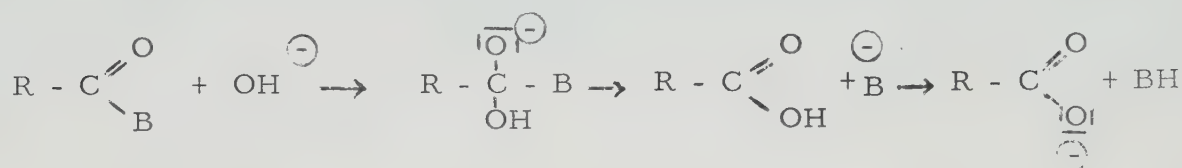
HAUSER et coll. (103) reprennent leurs travaux afin de préciser l'influence du groupement acyle et celle de la taille du cycle de la cyclanone (104) sur les rendements en acide cétonique. Ils comparent aussi les résultats obtenus par coupure alcaline des acétyl-2 cyclopentanone et cyclohexanone et de leurs homologues substitués en position 2 .

STORK et coll. (49) réalisent la réaction sur de nombreuses α -acylcyclanones. Plus récemment HUNIG (51) poursuivant ses recherches dans ce domaine (63c)(105) étudie l'influence d'un substituant dans différentes positions, l'influence du groupement acyle et celle de l'agent alcalin provoquant la scission. Le cas des acétyl-2 cyclohexanones substituées en 3 ne fut abordé que par LESER (1) qui dès 1900 avait caractérisé l'acide méthyl-3 acétyl-6 hexanoïque obtenu par coupure alcaline de l'acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanone .

II - ETUDE DE LA REACTION

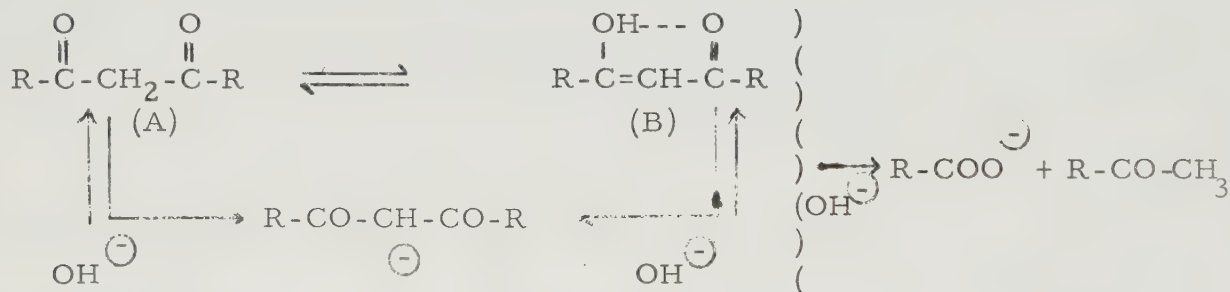
1. Mécanisme

Le mécanisme est analogue à celui de la saponification des esters (103)(106)



où $\text{B} = \text{CH}_2\text{-CO-R}$, la fonction carbonyle favorisant la formation du carbanion B^- .

Il y a équilibre entre la forme dicétonique (A), la forme énolique (B) et la forme ionisée (C) de la β -dicétone et l'attaque de la base se fait sur (A).

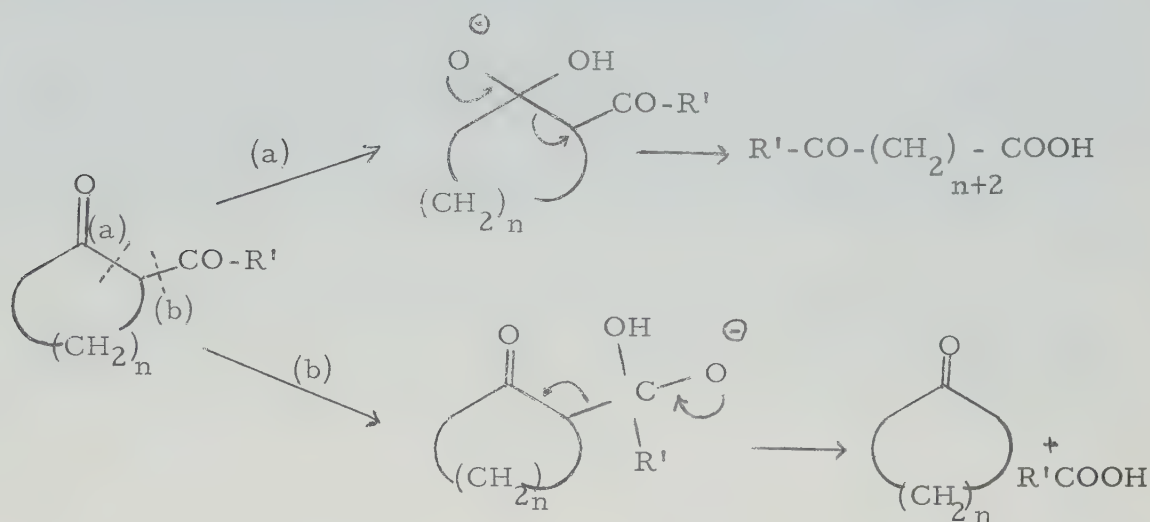


KUTZ et ADKINS (107) entre autres auteurs, ont montré que c'est la forme dicétonique qui réagit. En effet, les β -dicétones α, α -disubstituées très difficilement énalisables ou ionisables, subissent une scission alcaline beaucoup plus rapide que leurs homologues non substitués.

2. Cas des β -dicétones non symétriques

En série aliphatique la réaction conduit à un mélange de deux acides organiques et de deux méthylcétones suivant que la coupure a lieu en α de l'une ou l'autre des fonctions carbonyles. En série cyclique elle conduit :

- à un acide cétonique par ouverture du cycle
- à la régénération de la cétone de départ avec libération d'un acide aliphatique par coupure de la chaîne latérale.



Le type de scission est fonction de deux facteurs :

a) l'énolisation

Les acyl-2 cyclanones s'énolisant au niveau de l'une ou l'autre des fonctions carbonyles, l'attaque nucléophile de l'ion hydroxyle sur la forme cétonique aura lieu sur le carbonyle dont le groupement voisin favorise le moins l'énolisation.

b) l'influence du cycle et des substituants du cycle

HAMRICK et HAUSER (104)(23) constatent que l'ouverture du cycle de l'acétyl-2 cyclohexanone se fait à 60-65 % alors que l'acétyl-2 méthyl-2 cyclohexanone conduit seulement à 25 % de l'acide cétonique correspondant. Des résultats analogues sont observés dans le cas des composés homologues de la cyclopentanone. Ainsi la présence d'un substituant en position 2 favorise l'attaque de la base sur le carbonyle de la chaîne latérale (voie b). De même la scission (b) est fortement favorisée quand la taille du cycle augmente, l'acétyl-2 cycloheptanone et l'acétyl-2 cyclooctanone conduisant à 95-99 % de cyclanone régénérée.

HUNIG et SALZWEDEL (51) montrent que la rupture au niveau de la chaîne latérale ne peut se produire que lorsque le groupement acyle se trouve en position axiale la moins stable. Or cette position est favorisée par la présence d'un substituant en 2 sur l' α -acylcyclanone.

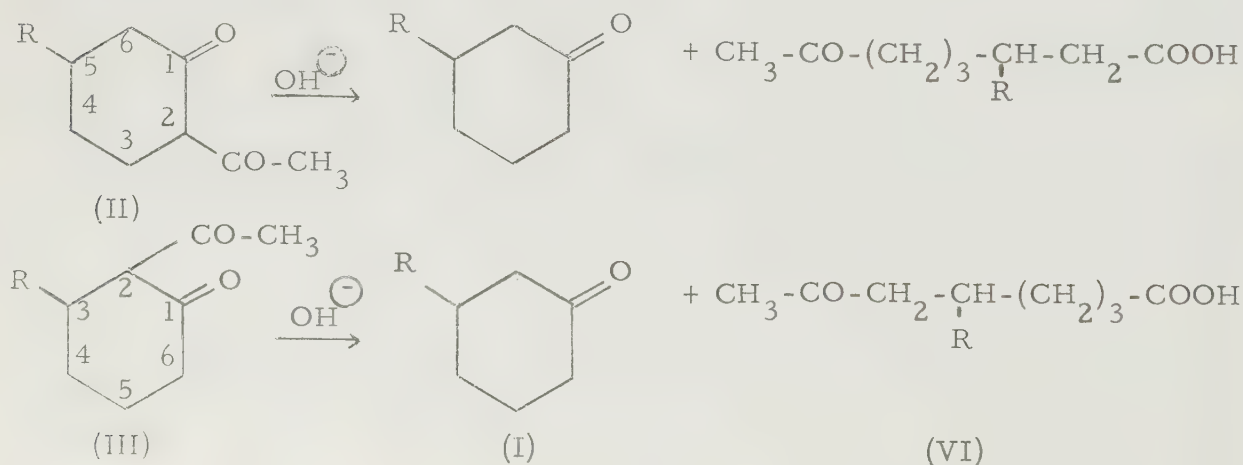
D'autre part, ces auteurs comparent les proportions d'acides cétoniques obtenus par rupture du cycle dans le cas de l'acétyl-2 cyclohexanone et des acétyl-2 méthyl-4 (et -6) cyclohexanones et constatent que les % sont environ les mêmes. Ils suggèrent que des résultats analogues doivent être obtenus pour les composés de cette série substitués en 3 ou en 5.

REMARQUES : (51) - les résultats exposés ne sont valables que pour des réactions réalisées avec le même agent alcalin, la basicité du milieu faisant varier les proportions de coupure endocyclique (voie a) et exocyclique (voie b).

- l'importance du groupement acyle ne semble pas modifier l'orientation de la réaction.

III - RESULTATS OBTENUS

Nous avons réalisé la coupure alcaline des acétyl-2 cyclohexanones substituées en 5 (et en 3) préparées dans la première partie de nos travaux. Cette réaction a conduit à un mélange d'acide cétonique (coupure a) et de cétone régénérée (coupure b). Nous avons étudié les proportions de ce mélange en fonction de l'énolisation des β -dicétones et du substituant porté par le cycle.



La détermination des % relatifs d'acide et de cétone par calcul des poids de composés distillés entraînant de trop nombreuses causes d'erreur, ces proportions ont été mesurées sur les chromatogrammes (c. p. v.) du mélange d'ester et de cétone.

La difficulté de séparation des β -dicétones (III) n'a pas permis de faire la réaction sur ces composés purs. Nous l'avons réalisé d'une part sur les β -dicétones (II) seules, d'autre part sur un mélange d'isomères (II) + (III) de proportions connues. Connaissant les pourcentages relatifs de coupures (a) et (b) de (II) purs, nous avons pu calculer ces mêmes % pour (III).

Dans le tableau suivant sont indiqués les % de coupure endocyclique (voie a) et exocyclique (voie b) des différentes β -dicétones.

TABLEAU XV

β -dicétone (II)	%(V) (a)	%(I) (b)	β -dicétone (III)	%(VI) (a) *	%(I) (b) *
R = CH ₃	90	10	R = CH ₃	65	35
R = C ₆ H ₅	77	23	R = C ₆ H ₅	84	16
R = tBu	55	45	R = tBu	92	8

* % calculés à partir d'un mélange (II) (III) % :

R = CH₃ : 70/30

R = C₆H₅ : 56/44

R = tBu : 88/12

les valeurs indiquées sont valables à 5 % près.

Interprétation des résultats

D'après ces résultats, il semble que l'énolisation et les facteurs stériques conditionnent les valeurs de coupure endo et exocyclique.

a) Acides (V)

Ces acides sont obtenus à partir de β -dicétones (II) complètement énorisées. La proportion de coupure endocyclique est la plus forte dans tous les cas ce qui implique l'attaque alcaline sur le carbonyle du cycle. Il semble donc que ces β -dicétones présentent une double liaison énorique préférentiellement exocyclique comme nous l'avons déduit de l'étude de leurs spectres de R.M.N. (p. 69).

Le % décroissant d'acide cétonique observé de $R = CH_3$ à $R = tBu$ montre que plus le substituant en position 5 est volumineux plus la fonction carbonyle du cycle est protégée et plus l'attaque sur la chaîne latérale s'en trouve favorisée.

Ces deux facteurs concurrentiels (énolisation et gêne stérique) permettent donc d'expliquer les % des deux types de coupure.

b) Acides (VI)

L'énolisation partielle des β -dicétones (III) joue un rôle moins important mais la présence du substituant en α du groupement acétyle accroît les effets stériques. Les résultats sont cependant comparables à ceux obtenus pour les acides (V) en particulier pour (III - $R = C_6H_5$) complètement énorisés. La gêne stérique est plus forte dans ce cas sur le carbonyle du groupement acétyle que sur le carbonyle du cycle pour (II). Ceci peut expliquer le % de (VI) supérieur à celui de (V).

Pour $R = tBu$ l'énolisation de la cétone n'est que de 15 % mais le groupe tertibutyle très volumineux protège fortement le carbonyle du groupement acétyle. Cet effet est moins net pour $R = CH_3$ mais la β -dicétone (III) n'est énorisée qu'à 65 %. Ceci explique également la différence de 19 % pour la coupure exocyclique entre (VI - $R = CH_3$) et (VI - $R = C_6H_5$) ces deux groupements ayant des effets stériques voisins mais (III - $R = C_6H_5$) étant totalement énorisée.

L'influence d'un substituant en position 5 ou 3 joue donc un rôle important dans l'orientation de la coupure alcaline contrairement à ce qu'avaient suggéré HUNIG et SALZWEDEL (51) (p. 80).

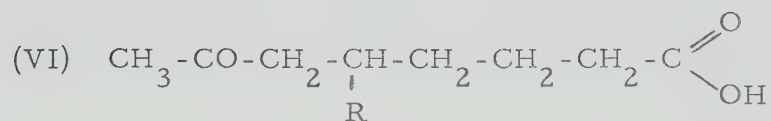
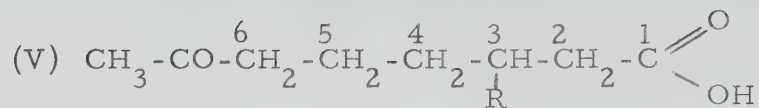
IV - IDENTIFICATION DES ACIDES CETONIQUES

L'acide méthyl-3 acétyl-6 hexanoïque ($V - R = CH_3$) a été identifié par comparaison avec les données de la littérature et par des réactions connues (1) (voir partie expérimentale p. 90). Les structures des autres acides et esters isomères ont été déterminés par l'étude des spectres de R.M.N. comparés des acides (V) et esters (VII) d'une part et des mélanges (V) + (VI) et (VII) + (VIII) d'autre part.

Seuls les composés (V) et (VII) ont été isolés, les isomères (VI) et (VIII) ne pouvant être séparés ni par distillation ni par chromatographie en phase gazeuse. Des dérivés cristallisés réalisés sur les mélanges n'ont conduit qu'à ceux de l'isomère prépondérant.

Dans le tableau suivant sont réunies les principales valeurs de R.M.N. des acides cétoniques isomères:

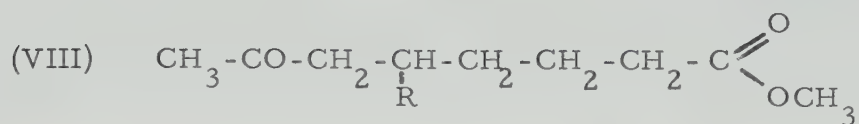
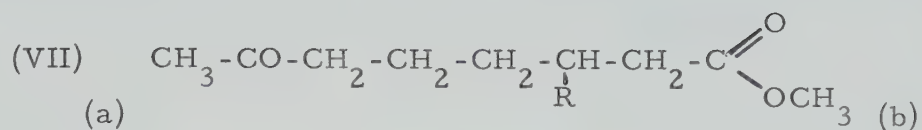
TABLEAU XVI



	R = CH ₃				R = C ₆ H ₅				R = tBu	
β-dicétones	II		II + III 78/22 %		II		II + III 77/23 %		II	II + III 88/12 %
Acides	V	J	V + VI	J	V	J	V + VI	J	V	V + VI
δ R	0,96 (d)	6	0,96(d) 0,88(d)	6	7,12 (s)	-	7,12 (s)	-	0,88(s)	0,88(s) 0,85(s)
δ CH ₃	2,09 (s)	-	2,09(s)	-	1,92 (s)	-	1,92(s) 1,90(s)	-	2,08(s)	2,08(s)
δ OH	10,53 (s)	-	9,31(s)	-	9,41 (s)	-	10,88(s)	-	9,41(s)	9,50(s)
δ H(2)	-	-	-	-	2,54 (d)	7	2,56(d)	7	-	-
δ H(6)	-	-	-	-	2,25 (t)	6,5	-	-	-	-
Spectre n°					7		8			

Le tableau suivant indique les résultats de R. M. N. des esters méthyliques correspondants:

TABLEAU XVII



	R = CH ₃				R = C ₆ H ₅				R = tBu	
Esters	VII	J	VII+VIII	J	VII	J	VII+VIII	J	VII	VII+VIII
Σ R	0,92(d)	6	0,92(d) 0,88(d)	6 6	7,12(s)	-	7,12(s)	-	0,85(s)	0,85(s)
Σ CH ₃ (a)	2,08(s)	-	2,08(s)	-	1,92(s)	-	1,92(s) 1,90(s)	-	2,04(s)	2,04(s)
Σ CH ₃ (b)	3,64(s)	-	3,63(s)	-	3,45(s)	-	3,45(s) 3,50(s)	-	3,61(s)	3,5(s)
Σ H(2)	-	-	-	-	2,51(d)	7	2,51(d)	7	-	-
Σ H(6)	-	-	-	-	2,27(t)	6,5	-	-	-	-
Spectre n°					9		10			

Conclusions de l'étude par R. M. N.

a. R = CH₃

L'obtention d'un mélange d'acides cétoniques par coupure alcaline de (II) + (III) est établie par l'apparition de deux doublets caractérisant R dans les spectres de (V) + (VI) et (VII) + (VIII). Cependant ces signaux se chevauchent et il n'est pas possible d'estimer les proportions d'isomères. Un dosage n'a pas non plus été possible sur le mélange d'esters éthyliques. De plus, l'estimation des % sera faite dans cette série à partir des esters saturés correspondants (chapitre II).

b. R = C₆H₅

Le doublet à $\delta = 2,54$ ppm des protons H(2) et le triplet à $\delta = 2,25$ ppm des protons H(6) (spectre n° 7) confirment la position du substituant pour l'acide (V). Un résultat analogue est observé pour l'ester (VII) (spectre n° 9). Le proton benzylique apparaît en multiplet vers $\delta = 3$ ppm.

L'existence d'un mélange pour les acides (spectre n° 8) et les esters (spectre n° 10) est mise en évidence par les deux signaux donnés d'une part par le méthyle du groupement acétyle et d'autre part par le méthyle de l'ester. L'intégration de ces signaux conduit à un rapport (V)/(VI) = 78/22 %. Le mélange de β -dicétones soumis à la coupure alcaline contenant des proportions (II)/(III) = 77/23 %, le calcul établi à partir du tableau XV (p. 81) fournit des % (V)/(VI) = 75/25. Les valeurs observées et calculées sont donc bien en accord.

Dans les spectres de mélanges, les signaux des protons H(2) et H(6) sont déformés. Cependant, il est possible de localiser à $\delta = 2,68$ ppm une partie du doublet donné par H(6) dans (VI) et (VIII).

c. R = tBu

Peu de particularités spectrales permettent de préciser la nature des isomères, cependant, l'existence du mélange est assurée par le fait que le singlet de R est dédoublé dans le spectre de (V) + (VI).

L'intégration des signaux séparés conduit à $(V)/(VI) = 86/14\%$.
Un calcul analogue à celui de $R = C_6H_5$ établi à partir des $\%$ de β -dicétones
isomères employées fournit des proportions $(V)/(VI) = 82/18 \%$.
Le résultat est encore satisfaisant.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les attaques alcalines des cétones (II) d'une part et des mélanges (II) + (III) d'autre part ont toutes été réalisées par la soude 10 % (275 cm³ de soude commerciale diluée à 1000 cm³) dans les mêmes conditions de concentration cétone/agent alcalin.

MODE OPERATOIRE GENERAL (95)

Dans un ballon tricol muni d'un réfrigérant ascendant, d'une boule à brome et d'une agitation centrale, on place 1,2 mole de soude 10 % que l'on chauffe à reflux ; puis on coule goutte à goutte 1 mole de β -dicétone, sous agitation. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à l'ébullition pendant 1 heure. Après refroidissement, une extraction préalable à l'éther permet de séparer la cyclohexanone régénérée par la coupure exocyclique.

On acidifie la solution alcaline jusqu'à pH 3-4 et la couche organique d'acide cétonique alors libérée de son sel est décantée. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'éther et les couches éthérées sont lavées puis séchées sur sulfate de sodium anhydre avant d'être évaporées.

Les acides cétoniques sont purifiés par distillation.

Remarquons qu'en milieu acide on extrait en plus de l'acide cétonique la β -dicétone n'ayant pas réagi (soluble en milieu alcalin) et l'acide acétique formé par la coupure exocyclique.

Les couches éthérées d'extractions basique et acide peuvent être réunies, l'éther évaporé et le résidu traité par un gros excès d'alcool à reflux durant 24 heures en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Cette estérification terminée, le milieu réactionnel est à nouveau extrait à l'éther, les couches éthérées neutralisées, séchées et évaporées. L'ensemble réactionnel est alors chromatographié ce qui permet de faire le dosage de coupure endo et exocyclique (voir partie théorique).

RESULTATS EXPERIMENTAUX

. Les proportions de coupure endo et exocyclique sont indiquées dans le tableau XV (p. 81)

. La plupart des spectres de R.M.N. sont détaillés dans les tableaux XVI et XVII (p. 84-85) .

. Les spectres infrarouge des esters présentent deux bandes d'absorption de fonction carbonyle ; celle qui apparaît à la fréquence la plus basse est attribuée au carbonyle du groupement acétyle. Ce dédoublement des bandes n'est pas observé dans le cas des acides.

a) R = CH₃

1. Méthyl-3 acétyl-6 hexanoïque (V)

Réactifs

- β-dicétone (II) : 13,5 g (0,087 mole)
- soude 10 % ~~45~~ 45 cm³

La distillation du résidu d'extraction à l'éther en milieu acide conduit à 7 g d'un liquide incolore visqueux

Rdt = 47 % Eb_{0,2} = 146° n_D²⁵ = 1,4520

. Analyse	C ₉ H ₁₆ O ₃	:	Calc. % :	C	62,76	H	9,36
			Tr.	:		63,07	

Spectre I. R.

1710 cm ⁻¹	:	ν	C=O	F
2300 à 3650 cm ⁻¹	:	ν	OH lié	L
950 cm ⁻¹	:	γ	OH	f

Semicarbazone cristaux blancs

F (alcool) = 141-142° en accord avec LESER (1)

Analyse	C ₁₀ H ₁₉ O ₃ N ₃		Calc. % :	N	18,33
			Tr.	:	

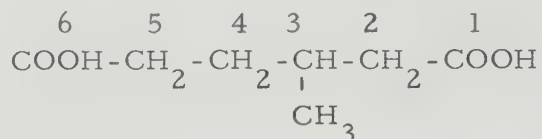
Oxydation chromique

9 g d'acide cétonique sont coulés dans un mélange sulfochromique contenant 20 g d'anhydride chromique et 30 g d'acide sulfurique concentré dilués par 250 cm³ d'eau. Le milieu réactionnel est chauffé 6 heures à reflux. Après traitement à l'éther on isole dans le résidu placé au réfrigérateur 3,5 g d'acide β -méthyladipique

F (chloroforme-hexane) = 83° Rdt = 42 %

Analyse	$C_7H_{12}O_4$	Calc. % :	C 52,49	H 7,55
		Tr. :	52,51	7,55

Spectre R. M. N. :



$\delta = 0,98$ ppm	:	3 protons(d) pour le méthyle du carbone 3
$\delta = 8,95$ ppm	:	2 protons(s) pour les hydroxyles acides
$\delta = 2,15$ à $2,53$ ppm	:	multiplet comportant un doublet à $\delta = 2,30$ ppm (J = 7 cps) caractéristique des protons portés par le carbone 2.

L'acide α -méthyladipique serait obtenu à partir de l'isomère (III) soumis à la coupure alcaline. Pour ce composé, on n'observerait pas le doublet caractéristique de H(2). Cet acide a d'ailleurs comme point de fusion 64°.

Méthyl-3 acétyl-6 hexanoate de méthyle (VII)

Liquide incolore odorant

$Eb_{19} = 137^\circ$ $n_D^{25} = 1,4370$

Analyse	$C_{10}H_{18}O_3$	Calc. % :	C 64,49	H 9,74
		Tr. :	64,72	9,85

Son spectre I. R. présente les absorptions caractéristiques :

1720 cm^{-1}	: $\vee$	C=O (cétone)	F
1740 cm^{-1}	: $\vee$	C=O (ester)	F
1170 cm^{-1}	: $\vee$	C-O	M

2. Méthyl-3 (et -5) acétyl-6 hexanoïques(V) + (VI)

Réactifs

- β -dicétones (II) + (III) (78/22 %) : 14 g (0,091 mole)
- soude 10 % : 47 cm^3

Le mélange d'acides distillé à 153-155°/1,8 mm.

Liquide incolore visqueux Rdt = 44 % (6,8 g)

Analyse	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$	Calc. % :	C	62,76	H	9,36
		Tr.	:	62,72		9,47

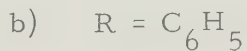
La semicarbazone de ce mélange conduit à celle de (V)

Méthyl-3 (et -5) acétyl-6 hexanoates de méthyle (VII) + (VIII)

Ces deux esters ne sont pas distingués par chromatographie en phase gazeuse. Le mélange distillé à 125-126°/11 mm.

Analyse	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$	Calc. % :	C	64,49	H	9,74
		Tr.	:	64,70		9,72

Dans cette série, les proportions de coupure endo et exocyclique (voir partie théorique p. 81) sont déterminées par chromatographie en phase vapeur sur colonne Apiezon L (20 % - Support: Chromosorb) de 2 mètres de long à 180°.



1. Phényl-3 acétyl-6 hexanoïque (V)

Réactifs

- β -dicétone (II) : 7,4 g (0,034 mole)
- soude 10 % : 14-15 cm^3

Après traitement décrit, la distillation conduit à 4,2 g d'un liquide légèrement jaunâtre, extrêmement visqueux que nous n'avons pu faire cristalliser.

Rdt = 53 %	$E_{b_{1,4}} = 193^{\circ}$	$n_D^{25} = 1,5162$
Analyse	$C_{14}H_{18}O_3$	Calc. % : C 71,77 H 7,74
		Tr. : 71,58 7,64

Spectre I. R.

1710 cm^{-1}	: $\vee$	C=O	F
2400 à 3660 cm^{-1}	: $\vee$	OH lié	L
940 cm^{-1}	: γ	OH	f

Semicarbazone

Cristaux blancs	$F(alcool) = 156-157^{\circ}$
Analyse	$C_{15}H_{21}O_3N_3$
	Calc. % : N 14,42
	Tr. : 14,57

Phényl-3 acétyl-6 hexanoate de méthyle (VII)

Liquide incolore odorant

$E_{b_3} = 168^{\circ}$	$n_D^{25} = 1,5019$
-------------------------	---------------------

Analyse	$C_{15}H_{20}O_3$	Calc. % : C 72,55 H 8,12
		Tr. : 72,67 8,03

Les absorptions caractéristiques dans l'infrarouge sont analogues à celles de la série $R = CH_3$

1710 cm^{-1}	: $\vee$	C=O (cétone)	F
1730 cm^{-1}	: $\vee$	C=O (ester)	F
1160 cm^{-1}	: $\vee$	C=O	M

2. Phényl-3 (et -5) acétyl-6 hexanoïques(V) + (VI)Réactifs

- β -dicétones (II) + (III) (77/23 %) : 12,7 g (0,059 mole)
- soude 10 % # 30 cm^3

On récupère 7,3 g d'un liquide extrêmement visqueux distillant à 198-201°/1,7, mélange dont le spectre de R. M. N. (spectre n° 8) (tableau XVI p. 84) indique les proportions (V)/(VI) = 80/20 %.

Rdt = 53 %	Analyse $C_{14}H_{18}O_3$	Calc. %: C 71,77	H 7,74
		Tr. : 71,93	7,70

Le spectre dans l'infrarouge est analogue à celui de (V) et nous n'avons pu isoler la semicarbazone de l'acide (VI).

Phényl-3 (et -5) acétyl-6 hexanoates de méthyle (VII) + (VIII)

Le mélange distille à 148-152°/1 mm et présente les mêmes absorptions dans l'infrarouge que (VII) pur.

Le spectre de R. M. N. (voir tableau XVII p. 85) (spectre n° 10) indique des % de (VII)/(VIII) ~~≠~~ 76/24 par étude de l'intégrale des protons du méthyle de la fonction ester.

Remarquons que les proportions indiquées p. 86 sont une moyenne entre les valeurs observées pour le mélange d'acides et le mélange d'esters.

Analyse $C_{15}H_{20}O_3$	Calc. % :	C 72,55	H 8,12
	Tr. :	72,44	8,18

Dans cette série les pourcentages de coupure endo et exocyclique sont calculés sur le chromatogramme obtenu par passage sur colonne Apiezon L longue de 65 cm (10 % - Support : Diatoport W) à 180°.

c) R = tBu

1. Tertiobutyl-3 acétyl-6 hexanoïque (V)

Réactifs

- β -dicétone (II) : 15,3 g (0,078 mole)
 - soude 10 % ~~≠~~ 30: cm³

On obtient à la distillation 4,4 g d'un liquide visqueux.

Rdt = 27 %	$Eb_{0,3} = 142^\circ$	$n_D^{25} = 1,4596$
------------	------------------------	---------------------

Analyse	$C_{12}H_{22}O_3$	Calc. % :	C	67,25	H	10,35
		Tr.	:	67,30		10,16

Spectre I. R.

1710 cm^{-1}	:	✓	C=O	F
2280 à 3600 cm^{-1}	:	✓	OH lié	L
950 cm^{-1}	:	γ	OH	f

Semicarbazone

Cristaux blancs $F(alcool) = 189-190^\circ$

Analyse	$C_{13}H_{25}O_3N_3$	Calc. % :	C	57,54	H	9,29	N	15,49
		Tr.	:	57,44		9,48		15,75

Tertiobutyl-3 acétyl-6 hexanoate de méthyle (VII)

Liquide incolore odorant

$Eb_{0,8} = 103-104^\circ$ $n_D^{25} = 1,4490$

Analyse	$C_{13}H_{24}O_3$	Calc. % :	C	68,38	H	10,59
		Tr.	:	68,52		10,39

Le spectre dans l'I. R. est analogue aux autres.

1715 cm^{-1}	:	✓	C=O (cétone)	F
1735 cm^{-1}	:	✓	C=O (ester)	F
1160 cm^{-1}	:	✓	C-O	M

2. Tertiobutyl-3 (et -5) acétyl-6 hexanoïques(V) + (VI)

Réactifs

- β -dicétone (II) + (III) (88/12 %) : 4,6 g (0,0235 mole)
- soude 10 % : 11 cm^3

On obtient après distillation 1,2 g d'un mélange d'acides,

Rdt = 23 % Eb_{0,5} = 163-166° dont le spectre I. R. est analogue à celui de (V).

L'étude du signal du groupement tertibutyle dans le spectre de R. M. N. conduit à une estimation de 86 % de (V) et 14 % de (VI) (voir p. 87).

Analyse	C ₁₂ H ₂₂ O ₃	Calc. % :	C	67,25	H	10,35
		Tr.	:	67,41		10,43

Tertibutyl-3 (et -5) acétyl-6 hexanoates de méthyle (VII) + (VIII)

Comme dans les autres cas ce mélange d'esters ne présente pas de différences spectrales dans l'infrarouge avec l'isomère (VII) seul.

Eb₂₀ = 160-163°

Analyse	C ₁₃ H ₂₄ O ₃	Calc. % :	C	68,38	H	10,59
		Tr.	:	68,15		10,47

Dans cette série, les proportions de coupure endo et exocyclique ont été déterminées par chromatographie en phase gazeuse sur colonne Apiezon L de 65 cm (10 % - Support : Diatoport W) à 140°.

CHAPITRE II

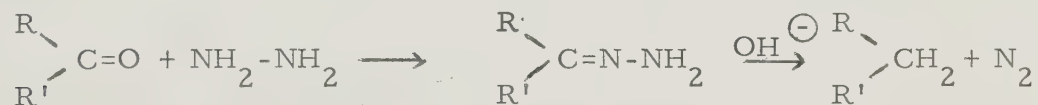
REDUCTION DES ACIDES CETONIQUES

PARTIE THEORIQUE

I - GENERALITES

L'atome d'oxygène du groupement carbonyle d'une cétone peut être remplacé par deux hydrogènes en chauffant l'hydrazone d'une cétone en présence d'un catalyseur alcalin. Les acides cétoniques conduisent donc à des acides saturés.

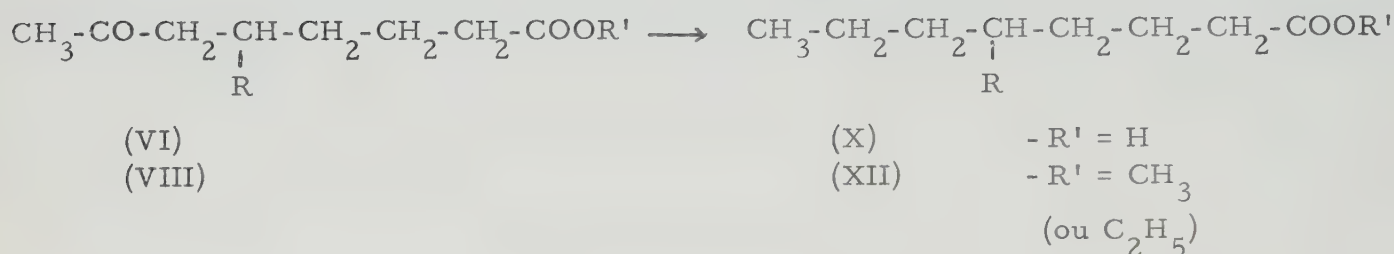
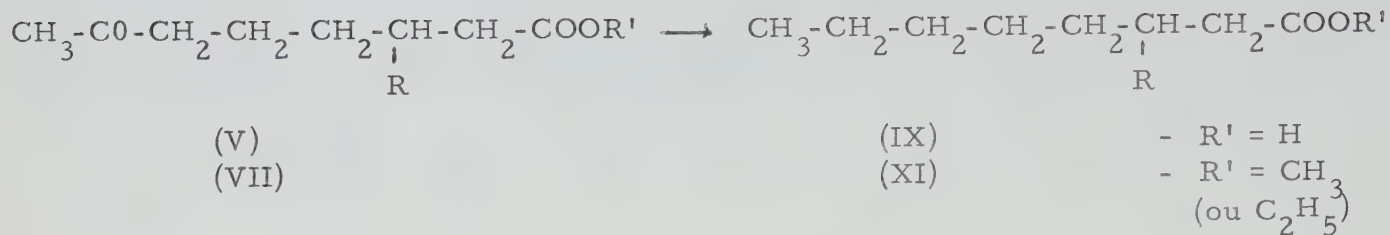
Cette réaction introduite par WOLFF est bien connue (109) (110) et BALANDIN (111) a étudié son mécanisme. La réaction se fait sur l'hydrazone intermédiaire formée par action de l'hydrazine sur la cétone :



Sur le plan expérimental la réaction a subi plusieurs modifications (112-116) et la méthode de synthèse utilisée est celle de HUNIG et SALZWEDEL (51)

II - RESULTATS OBTENUS

La réduction a été réalisée sur tous les acides cétoniques déjà préparés.



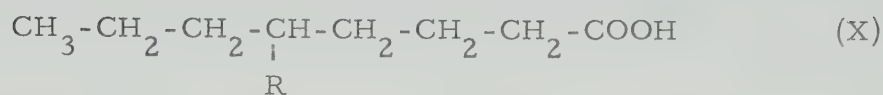
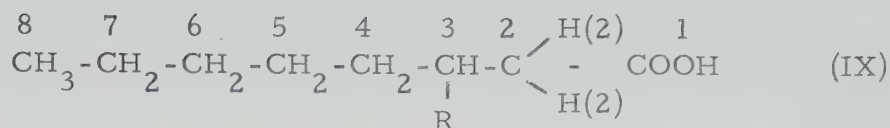
Dans tous les cas, seuls les acides (IX) et les esters (XI) ont pu être obtenus purs. Les acides méthyl-3 octanoïque (IX - R = CH₃) et méthyl-5 octanoïque (X - R = CH₃) et leurs esters éthyliques déjà décrits (117-118) sont identifiés par analogie avec les données de la littérature.

Dans les autres séries, les structures sont déterminées par examen des spectres de R. M. N. d'une part sur les acides (IX) et esters (XI), d'autre part sur les mélanges (IX) + (X) et (XI) + (XII). Certaines structures ont été confirmées par l'étude des spectres de masse des esters (XI) et (XII).

1. Etude des spectres de résonance magnétique nucléaire

Les tableaux XVIII et XIX indiquent les principales valeurs observées pour les acides et les esters correspondants :

TABLEAU XVIII

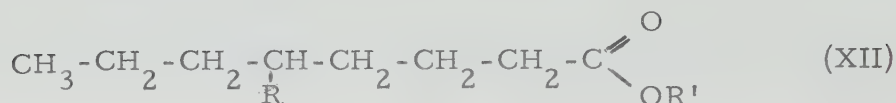
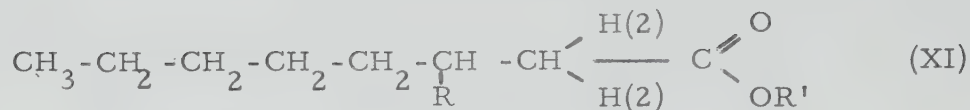


	Acides	δ R	J	δ OH	δ H(2)	J	Spectre n°
R = CH ₃	(IX)	0, 96(d) *	6, 5	11, 55(s)	-	-	
	(IX)+(X)	0, 96(d) *	6, 5	11, 55(s)	-	-	
R = C ₆ H ₅	(IX)	7, 13(s)	-	11, 73(s)	2, 55(d)	7	11
	(IX)+(X)	7, 12(s)	-	11, 62(s)	2, 56(d) ** 2, 2 (t)	7 6	12
R = tBu	(IX)	0, 89(s)	-	11, 97(s)	2, 27(m)	-	
	(IX)+(X)	0, 88(s)	-	10, 33(s)	-	-	

* Les protons du méthyle et ceux du substituant R ont des déplacements chimiques voisins cependant dans la figure observée on peut localiser le doublet de résonance du substituant méthyle R.

** Dans ce spectre par analogie avec celui de (IX - R = C₆H₅) le signal à δ = 2, 56 ppm est celui de l'acide (IX) et le triplet à δ = 2, 2 ppm celui de l'acide (X).

TABLEAU XIX



	Esters	R	R'	J	H(2)	J	Spectre n°
R = CH ₃	(XI)	-	4, 1(q) *	7	-	-	
	(XI)+(XII)	-	4, 1(q) *	7	-	-	
R = C ₆ H ₅	(XI)	7, 15(s)	3, 49(s)	-	2, 51(d)	7	13
	(XI)+(XII)	7, 15(s)	3, 50(s) ** 3, 56(s)	-	2, 52(d) ** 2', 18(t)	7 6	14
R = tBu	(XI)	0, 85(s)	3, 58(s)	-	2, 18(m)	-	
	(XI)+(XII)	0, 85(s)	3, 61(s) *** 3, 77(s)	-	-	-	

* R' = C₂H₅ Dans les autres séries R' = CH₃

** Par comparaison avec le spectre de (XI) pur, les signaux à $\delta = 3,56$ ppm et $\delta = 2,18$ ppm sont attribués à (XII)

*** Les singlets à $\delta = 3,61$ ppm et $\delta = 3,77$ ppm correspondent respectivement au substituant R' des esters (XI) et (XII).

Etude des résultats

a) R = CH₃

L'examen des spectres de R. M. N. des acides et esters éthyliques ne permet pas de préciser la structure des isomères. Dans cette série, les preuves chimiques de structure ont déjà été obtenues pour les β -dicétones et acides cétoniques.

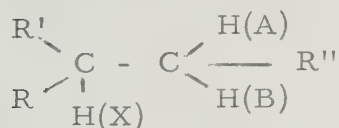
b) R = C₆H₅

Dans le spectre de (IX) les protons H(2) en α de la fonction acide résonnent sous forme de doublet à $\delta = 2,55$ ppm ce qui confirme la structure (IX) pour l'acide obtenu. Un résultat analogue est observé pour l'ester (XI).

Les structures de l'acide (X) et de l'ester (XII) sont aussi confirmées par l'existence des triplets à $\delta = 2,20$ ppm et $\delta = 2,18$ ppm pour les protons H(2) de ces composés.

c) R = tBu

Les multiplets formés de huit raies centrées vers $\delta = 2,27$ ppm dans le spectre de (IX) et vers $\delta = 2,18$ ppm pour le spectre de (XI) sont caractéristiques du signal de la partie AB d'un système ABX avec quelques déformations d'intensité



Seule la constante $J_{A,B} = 15$ cps peut être décelée.

Ces données confirment les structures de (IX) et (XI).

Etude des proportions d'acides saturés isomères (et esters)

Les mélanges d'esters (XI) et (XII) ont pu être décelés par chromatographie en phase gazeuse et des calculs de % possible sur les chromatogrammes.

D'autre part l'étude de l'intégrale des signaux séparés pouvant apparaître dans les spectres de R. M. N. des mélanges d'isomères (ceux des protons H(2) et ceux du méthyle R' des esters), a permis de faire une autre mesure de %.

Le mélange d'acides saturés étant synthétisé à partir des acides cétoniques de coupure alcaline de β -dicétones en proportions connues, il est intéressant de comparer les % mesurés à ceux calculés à partir des données du tableau (XV) (p. 81).

Le tableau suivant indique ces % comparés.

TABEAU XX

	R = CH ₃	R = C ₆ H ₅	R = tBu
β -dicétones (II)/(III) %	78/22	58/42	85/15
% esters calculés (XI)/(XII)	83/17	56/44	77/23
% esters mesurés (1) (XI)/(XII)	79/21 *	55/45	78/22
% esters mesurés (2) (XI)/(XII)	-	54/46	78/22

(1) % mesurés par chromatographie en phase gazeuse

(2) % mesurés sur les spectres de R. M. N.

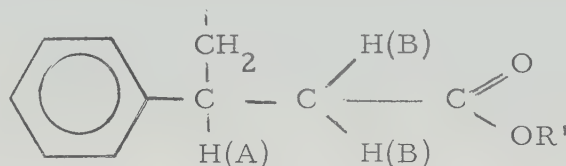
* HUNIG et SALZWEDEL (51) acylent le mélange de morpholino-énamines isomères de la méthyl-3 cyclohexanone par le chlorure de propionyle . Ils réalisent la coupure alcaline des α propionyl-cyclohexanones isomères obtenues puis synthétisent les acides saturés correspondants. Par chromatographie en phase gazeuse ils déterminent les % d'esters homologues de (XI) et (XII) et trouvent un rapport de 30/70. Ces auteurs n'indiquent pas leur façon d'identifier les esters isomères obtenus. Cependant l'obtention de telles proportions n'est pas compatible avec les effets stériques invoqués lors de la réaction d'acylation (p. 45).

L'examen des résultats du tableau XX montre que les valeurs obtenues de façons différentes concordent.

Remarques générales sur les spectres de R. M. N. (R = C₆H₅)

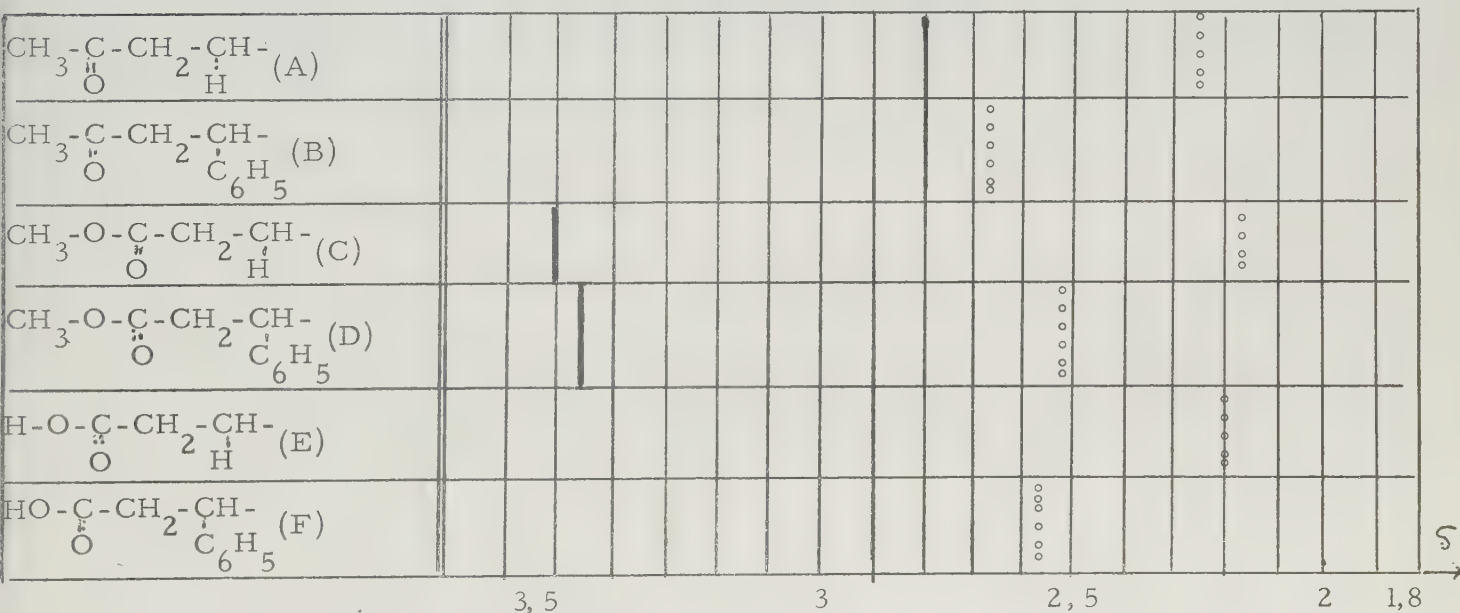
Les analogies observées entre les spectres des acides (et esters) cétoniques et ceux de leurs homologues saturés suggèrent un certain nombre de remarques et d'explications.

a) Dans tous les spectres, le doublet donné par les protons H(2) se présente déformé et dissymétrique. Il constitue la partie B₂ d'un système AB₂ (119), la partie A étant constituée par le proton en α du groupe phényle.



b) Les valeurs réunies dans les tableaux XVI et XVII (p.84-85) pour les acides et esters cétoniques et les tableaux XVIII et XIX (p.99-100) pour les acides saturés permettent de comparer les glissements chimiques des protons du méthylène et du groupe méthyle selon les substituants carbonyle, ester, acide et phényle comme l'indique le tableau suivant :

TABLEAU XXI *



* — : CH₃ : CH₂

Ces valeurs permettent de classer les glissements chimiques

des méthylènes dans l'ordre suivant :



en accord avec les résultats déjà observés dans le cas de structures du type $\text{CH}_2 - \underset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}} - \text{R}$ (R = alcoyle, OH, OR') (120a)

Par contre les valeurs sont inversées pour les méthyles du groupement acétyle et de la fonction ester : (A) > (B) et (C) > (D)

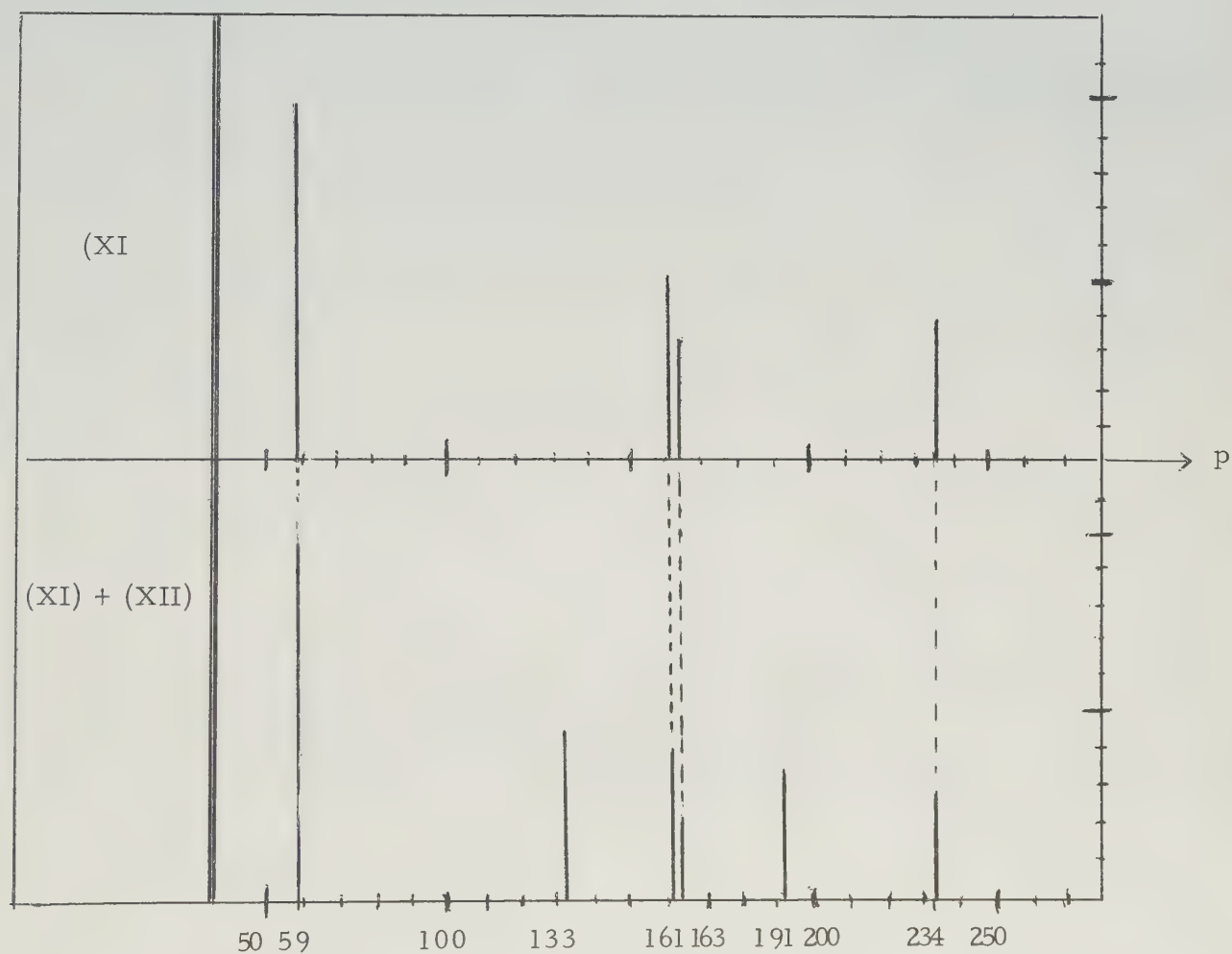
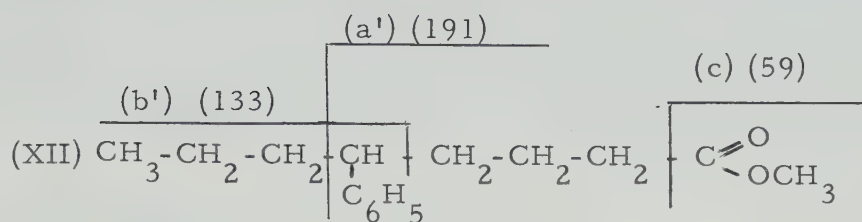
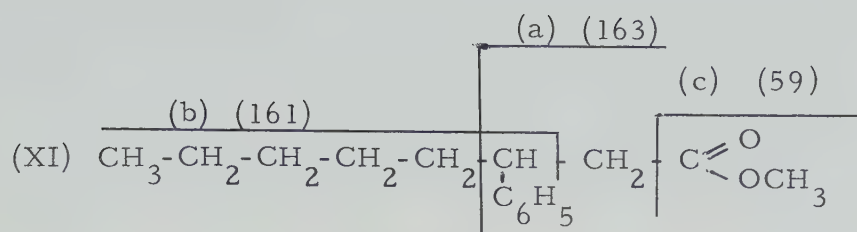
Les déplacements chimiques observés pour les méthylènes montrent que dans certains cas les protons en β peuvent subir l'effet de déblindage dû au groupe phényle.

2. Etude des spectres de masse

Des spectres de masse ont été réalisés sur les esters (XI) et (XI + XII - R = C_6H_5) ainsi que sur l'ester (XI - R = tBu).

Nous n'avons pu conclure que dans le cas où R = C_6H_5 et les résultats caractéristiques observés sont comparés dans le tableau suivant :

TABLEAU XXII



Etude des résultats

Dans le spectre de (XI) la valeur observée à $p = 234$ est celle correspondant à la masse moléculaire du composé ce qui a permis de vérifier la formule : $C_{15}H_{22}O_2$. Les fragments à 163 et 161 correspondent respectivement aux coupures (a) et (b) en β du groupe phényle, la valeur 59 correspondant au groupe carboxylate de méthyle (coupure c).

Le spectre du mélange (XI) + (XII) montre tous les pics de (XI) avec les fragments supplémentaires à 191 et 133 correspondant aux coupures (a') et (b') du composé (XII).

Ces résultats confirment donc les structures établies.

Dans les deux spectres apparaissent également les fragments de l'ion tropylium $C_7H_7^+$ (120 b) à $p = 91$, celui de $C_6H_5^+$ à $p = 77$ et celui correspondant à $p = OCH_3 = 203$.

PARTIE EXPERIMENTALE

La réduction a été réalisée sur tous les acides cétoniques préparés dans le chapitre précédent.

MODE OPERATOIRE GENERAL (51)

Dans un ballon tricol de 500 cm³ muni d'une boule à brome, d'une agitation centrale et d'un réfrigérant, on introduit 0,2 mole de potasse en pastilles (excès 100 %) que l'on dissout à chaud dans 100 cm³ de triéthanolamine. Puis on coule rapidement 0,1 mole d'acide cétonique et 40 à 50 cm³ d'une solution d'hydrate d'hydrazine à 85 %.

Le milieu réactionnel est chauffé 5 heures à reflux puis on ajoute une solution chaude de 0,3 mole de potasse dans 100 cm³ de triéthanolamine. L'hydrazone formée est alors détruite par chauffage jusqu'à ce que la température atteigne 195-200°. Après refroidissement, la masse réactionnelle est traitée par 500 cm³ d'eau. L'acide est libéré de son sel de potassium par passage en milieu acide.

La couche organique est décantée, la phase aqueuse extraite à l'éther et les solutions étherées sont lavées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées.

L'acide saturé est purifié par distillation.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Nous avons caractérisé d'une part les acides et esters (IX) et (XI) purs, d'autre part les mélanges d'isomères. Les spectres de R. M. N. ayant servi à déterminer les structures, sont étudiés en partie théorique (p.99-100) .

a) R = CH₃

1. Méthyl-3 octanoïque (IX)

Réactifs

- acide cétonique (V)	:	7 g (0,0407 mole)
- hydrate d'hydrazine 85 %	:	20 cm ³
- potasse en pastilles	:	4,56 g (0,0814 mole)
- triéthanolamine	:	40 cm ³

A la distillation, on récupère 3,52 g d'un liquide incolore d'odeur nauséabonde.

Rdt = 55 % Eb₄₂ = 155° n_D²⁵ = 1,4328

Analyse	C ₉ H ₁₈ O ₂	Calc. % :	C	68,31	H	11,47
		Tr.	:	68,20		11,20

La littérature (118) indique seulement Eb_{0,1} = 93-95°

Spectre I. R.

1710 cm ⁻¹	:	ν	C=O	F
2300 à 3560 cm ⁻¹	:	ν	OH lié	L. M.
935 cm ⁻¹	:	γ	OH	f

Sel de S-benzylisothiuronium

Cristaux blancs F (eau-alcool) = 138°

Analyse	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ N ₂ S	Calc. % :	C	62,92	H	8,70	N	8,63
		Tr.	:	62,94		8,61		8,79

SCHINZ et coll. (118) indiquent F (eau-méthanol) = 128°.

Méthyl-3 octanoate d'éthyle : (XI - R' = C₂H₅)

Liquide incolore	Eb ₁₈ = 98°	n _D ²⁵ = 1,4211	
Analyse	C ₁₁ H ₂₂ O ₂	Calc. % :	
		Tr.	:
		C	70,92
		H	11,90
			11,91

Ces constantes sont en accord avec celles indiquées par SCHINZ et coll. (118)

$$Eb_{18} = 100-102^{\circ} \quad n_D^{24} = 1,4236$$

Le spectre infrarouge ne présente pas de particularités spéciales :

$$\begin{array}{lll} 1740 \text{ cm}^{-1} & : & \text{C=O} \quad \text{F} \\ 1180 \text{ cm}^{-1} & : & \text{C-O} \quad \text{M} \end{array}$$

2. Méthyl-3 (et -5) octanoïques (IX) + (X)

Réactifs

- acides cétoniques (V) + (VI) *	: 6,8 g (0,039 mole)
- hydrate d'hydrazine 85 %	: 19 cm ³
- potasse en pastilles	: 4,48 g (0,08 mole)
- triéthanolamine	: 40 cm ³

Le mélange d'acide distille à 134-137°/15 mm

Rdt = 64 %	Analyse	$C_9H_{18}O_2$	Calc. %:	C 68,31	H 11,47
			Tr.	: 68,15	11,34

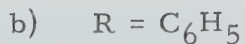
Le spectre infrarouge de ce mélange est identique à celui de (IX) pur et nous n'avons pas pu séparer le sel de S-benzylisothiouronium de (X) seul.

* obtenus par coupure alcaline d'un mélange de β -dicétones (II)/(III) = 78/22 %.

Méthyl-3 (et -5) octanoates d'éthyle : (XI + XII - R' = C₂H₅)

La chromatographie en phase gazeuse réalisée sur colonne Apiezon L (20 % Support : Chromosorb) de 2 mètres de long à 145° indique des % (XI)/(XII) = 79/21. Le mélange distille à 96-98°/13 mm et ne présente pas de différence, en infrarouge avec le spectre de l'ester (XI)

Analyse	$C_{11}H_{22}O_2$	Calc. % :	C 70,92	H 11,90
		Tr.	: 71,15	11,83



1. Phényl-3 octanoïque (IX)

Réactifs

- acide cétonique (V) : 4 g (0,171 mole)
- hydrate d'hydrazine 85 % : 10 cm³
- potasse en pastilles : 1,92 g (0,034 mole)
- triéthanolamine : 15 cm³

A la distillation on obtient 2,1 g d'un liquide visqueux d'odeur nauséabonde.

Rdt = 57 %	Eb _{0,2} = 152°	n _D ²⁵ = 1,5038
Analyse	C ₁₄ H ₂₀ O ₂	Calc. % : C 76,32 H 9,15
		Tr. : 76,30 9,24

Spectre I. R.

1710 cm ⁻¹	: √	C=O	F
2300 à 3580 cm ⁻¹	: √	OH lié	L. M.
940 cm ⁻¹	: γ	OH	f

Sel de S-benzylisothiuronium

Cristaux blancs	F(eau-alcool) = 146-147°
Analyse	C ₂₂ H ₃₀ O ₂ N ₂ S
	Calc. % : N 7,24
	Tr. : 7,30

Phényl-3 octanoate de méthyle (XI - R' = CH₃)

Liquide incolore	Eb _{1,1} = 128°	n _D ²⁵ = 1,4886
Analyse	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	Calc. % : C 76,88 H 9,46
		Tr. : 76,90 9,49

Le spectre infrarouge présente les absorptions caractéristiques des esters:

1740 cm ⁻¹	: √	C=O	F
1165 cm ⁻¹	: √	C-O	M

2. Phényl-3 (et -5) octanoïques (IX) + (X)

<u>Réactifs</u>	- acides cétoniques (V) + (VI) *	: 7,3 g (0,0312 mole)
	- hydrate d'hydrazine 85 %	: 16 cm ³
	- potasse en pastilles	: 3,5 g (0,062 mole)
	- triéthanolamine	: 30 cm ³

A la distillation on obtient 4,8 g de mélange

Rdt = 68 %

Eb_{0,9} = 158-161°

Analyse	C ₁₄ H ₂₀ O ₂	Calc. % :	C	76,32	H	9,15
		Tr.	:	76,36		8,85

Le mélange présente des absorptions en infrarouge identiques à celles de (IX)

* obtenus par coupure alcaline d'un mélange (II)/(III) = 58/42 %

Sel de S-benzylisothiuronium

Le dérivé correspondant à (X) a pu être isolé.

Cristaux blancs F (eau-alcool) = 135-136°

Analyse	C ₂₂ H ₃₀ O ₂ N ₂ S	Calc. % :	N	7,24
		Tr.	:	7,16

Ce composé pour (IX) fond à 146-147° (p. 110).

Phényl-3 (et -5) octanoates de méthyle : (XI + XII - R' = CH₃)

Par chromatographie en phase gazeuse sur colonne Apiezon L (20 % - Support : Chromosorb) de 2 mètres de long à 190°, on estime les pourcentages (XI)/(XII) = 55/45.

Le mélange distille à 130-132°/2 mm. Son spectre infrarouge ne se différencie pas de celui de (XI).

Analyse	C ₁₅ H ₂₂ O ₂	Calc. % :	C	76,88	H	9,46
		Tr.	:	76,83		9,07

c) R = tBu

1. Tertiobutyl-3 octanoïque (IX)

<u>Réactifs</u>	- acide cétonique (V)	: 1,25 g (0,00584 mole)
	- Hydrate d'hydrazine 85 %	: 3 cm ³
	- potasse en pastilles	: 0,66 g (0,0117 mole)
	- triéthanolamine	: 5 cm ³

La distillation permet de récupérer 0,7 g d'un produit liquide visqueux nauséabond.

Rdt = 59 %	Eb ₁ = 127°	n _D ²⁵ = 1,4451
Analyse	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	Calc. % :
		Tr. :
		C 71,95 H 12,08
		71,99 11,90

Spectre I. R.

1710 cm ⁻¹	:	✓	C=O	F
2300 à 3580 cm ⁻¹	:	✓	OH lié	L. M.
935 cm ⁻¹	:	γ	OH	f

Tertiobutyl-3 octanoate de méthyle : (XI - R' = CH₃)

Liquide incolore	Eb _{3,5} = 92°	n _D ²⁵ = 1,4360
Analyse	C ₁₃ H ₂₆ O ₂	Calc. % :
		Tr. :
		C 72,84 H 12,23
		72,77 12,10

Le spectre infrarouge présente les absorptions des esters

1740 cm ⁻¹	:	✓	C=O
1160 cm ⁻¹	:	✓	C-O

2. Tertiobutyl-3 (et -5) octanoïques (IX)+(X)

Réactifs

- acides cétoniques (V)+(VI) * : 1,15 g (0,0054 mole)
- hydrate d'hydrazine 85 % : 3 cm³
- potasse en pastilles : 0,61 g (0,0108 mole)
- triéthanolamine : 5 cm³

Le mélange obtenu distille à 132-134°/1,5 mm mais nous n'avons pu le rendre analytiquement pur par distillation. Nous avons caractérisé le mélange d'esters méthyliques correspondants.

* obtenus à partir d'un mélange (II)/(III) = 85/15 %.

Tertiobutyl-3 (et -5) octanoates de méthyle : (XI + XII - R' = CH₃)

Nous avons pu isoler par chromatographie en phase gazeuse sur colonne Apiezon L (30 %- Support : Chromosorb) de 3 mètres de long à 225° un mélange (XI)/(XII) = 78/22 %. Le spectre I. R. est identique à celui de (XI).

Analyse	C ₁₃ H ₂₆ O ₂	Calc. % :	C	72,84	H	12,23
		Tr.	:	73,07		11,69

$$n_D^{25} = 1,4583$$

Les faibles quantités de produits obtenus dans cette série ne nous ont pas permis de donner des résultats plus complets.

CONCLUSIONS GENERALES

L'acétylation d'alcoyl- ou aryl-3 cyclohexanones par l'anhydride acétique en présence de trifluorure de bore conduit à deux α -acétylcyclohexanones avec formation préférentielle de l'isomère le moins encombré.

L'action du chlorure d'acétyle sur les énamines de ces cétones donne des résultats analogues, les proportions de β -dicétones obtenues étant différentes de celles d'énamines utilisées.

Les acétyl-2 cyclohexanones substituées en 5 sont complètement énolesées ; celles substituées en 3 ne le sont que partiellement et la double liaison énolesique est, dans tous les cas, favorisée sur le groupement acétyle comme le prouvent les résultats spectraux et les pourcentages d'acides cétoniques obtenus par action d'agents alcalins.

Les structures des β -dicétones isomères, d'abord prévues par les données spectrales ont été confirmées par la détermination des structures des acides cétoniques et acides saturés correspondants.

L'ensemble de ces résultats précise l'influence stérique du substituant sur les réactions d'alcoyl- ou aryl-3 cyclohexanones. La prédominance de l'attaque électrophile en para du substituant est nette et confirme de précédentes données sur la réaction de MANNICH qui procède selon un mécanisme analogue (121). La position privilégiée des doubles liaisons en γ du substituant pour les énoles et les énamines généralise les indications bibliographiques sur les alcoyl-2 cyclanones.

DONNEES TECHNIQUES

CONSTANTES PHYSIQUES

Les températures d'ébullition et les points de fusion (bloc Maquenne) sont donnés non corrigés.

Les indices de réfraction sont mesurés sur un réfractomètre O. P. L. à $2 \cdot 10^{-4}$ près.

CHROMATOGRAPHIE EN PHASE VAPEUR

Les études analytiques ont été réalisées sur un appareil PERKIN - ELMER, à ionisation de flamme, type F 11.

Les séparations chromatographiques ont été faites sur un appareil AEROGRAPH, Autoprep 700.

SPECTROGRAPHIE INFRAROUGE

Tous les spectres ont été effectués en film sur un appareil PERKIN-ELMER, modèle 237 B.

SPECTROGRAPHIE ULTRAVIOLETTE

Les résultats ont été obtenus au moyen d'un appareil BECKMAN, type DB.

Les absorptions maximales sont mesurées à $\pm 1 \text{ m}\mu$ et les coefficients d'extinction moléculaire à 5 % près.

SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

Ils ont été, pour la plupart, réalisés sur un appareil VARIAN, type A. 60, par Mademoiselle CADOT'que nous remercions vivement.

Les structures fines, ont été déterminées grâce à un appareil VARIAN, H. R. 100.

SPECTROGRAPHIE DE MASSE

Les mesures ont été effectuées dans les Laboratoires du Centre de Recherches de la Société RHONE-POULENC, par Monsieur B. BRUNIE, que nous tenons à remercier.

Les spectres ont été tracés sur un appareil A. E. I. du type M. S. 9 à la température de 200° .

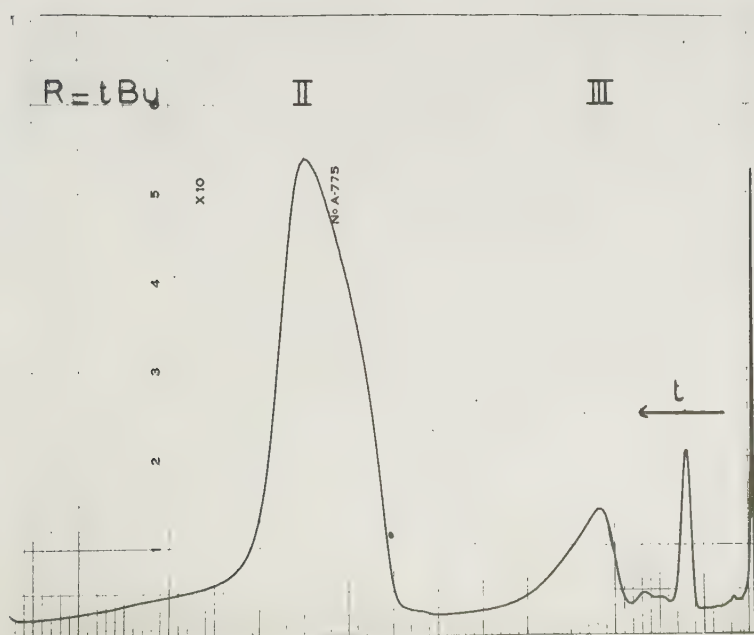
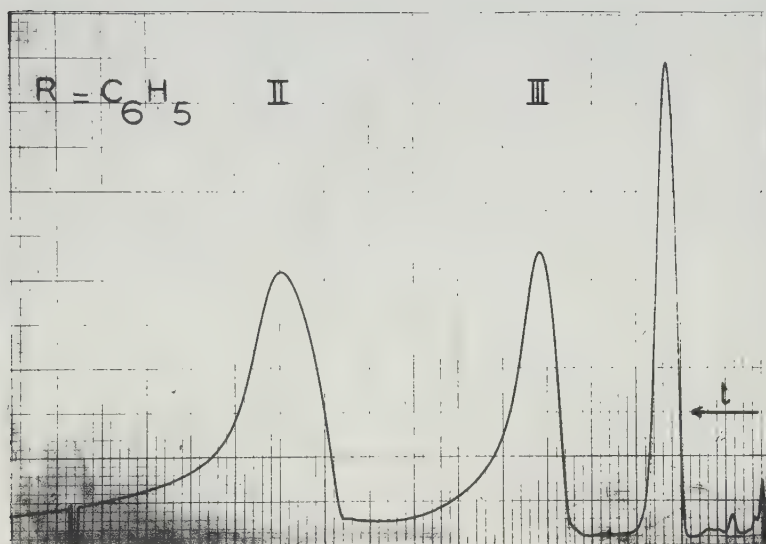
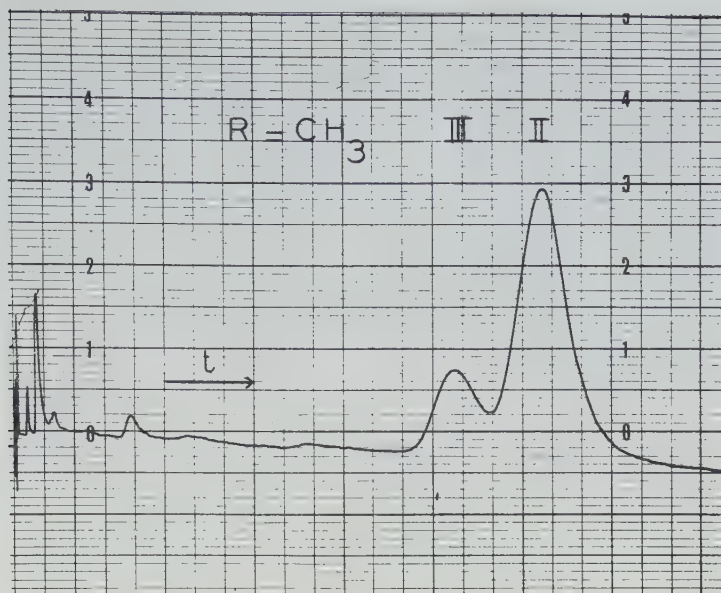
CHROMATOGRAPHIE

EN PHASE VAPEUR

Chromatogramme n° 1 : Acétyl-2 méthyl-5 (et -3) cyclohexanones

Chromatogramme n° 2 : Acétyl-2 phényl-5 (et -3) cyclohexanones

Chromatogramme n° 3 : Acétyl-2 tertibutyl-5 (et -3) cyclohexanones



SPECTRES INFRAROUGE

SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

SPECTRES I. R.Spectre n° 1

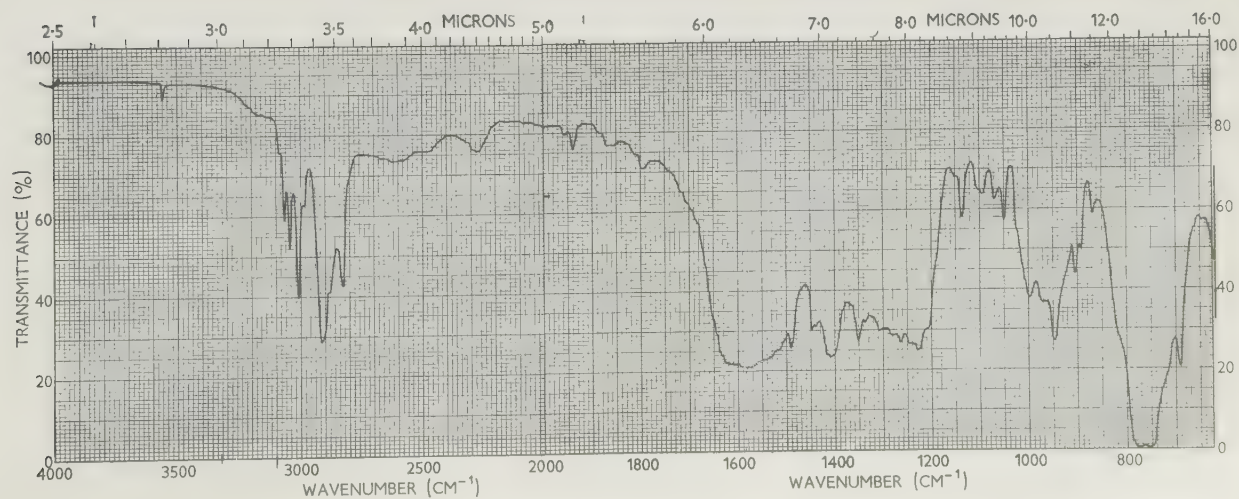
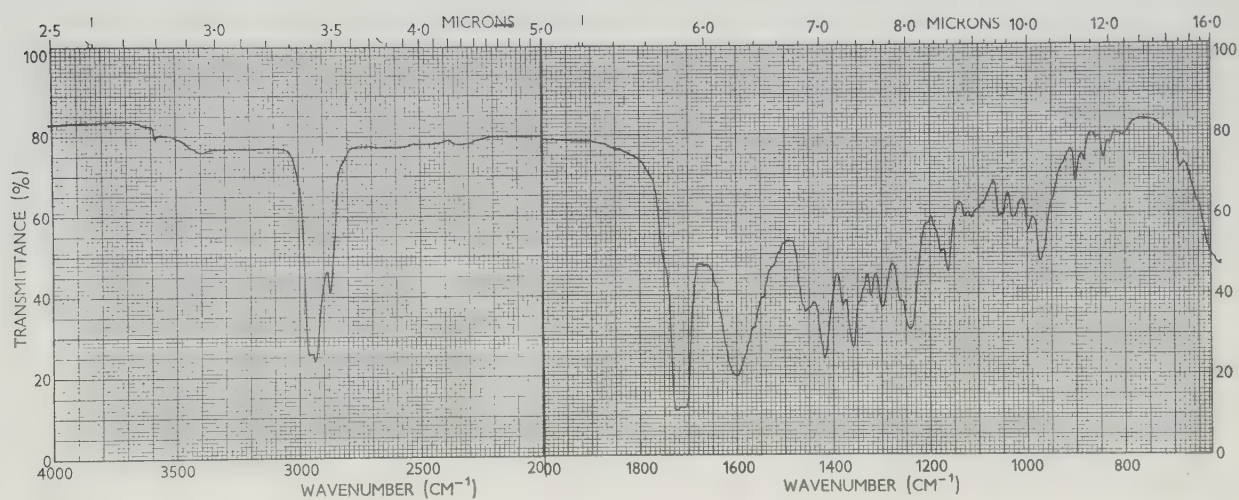
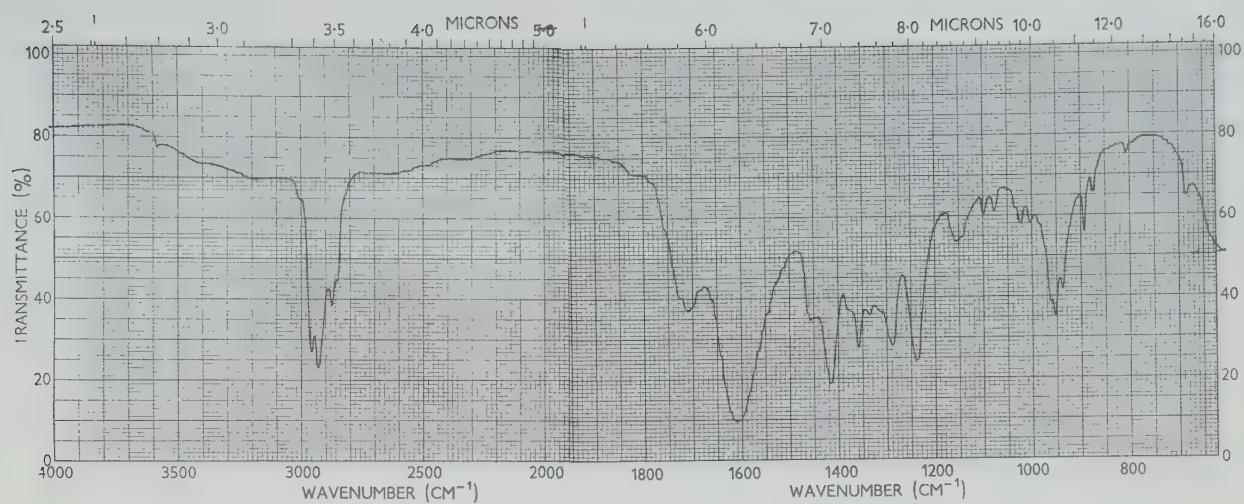
Acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanone

Spectre n° 2

Acétyl-2 méthyl-3 cyclohexanone

Spectre n° 3

Acétyl-2 phényl-5 cyclohexanone



Spectre n° 4

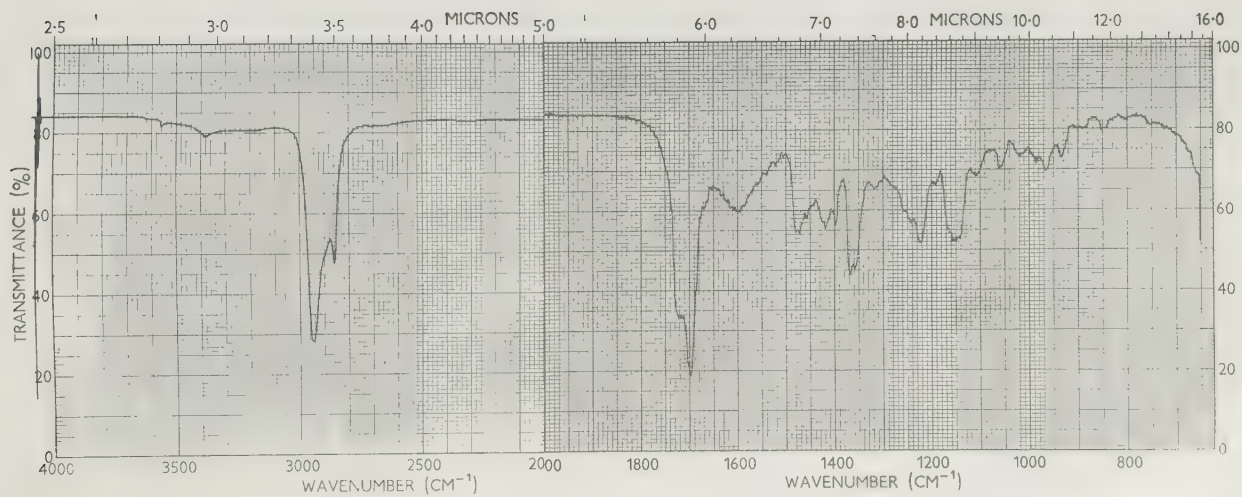
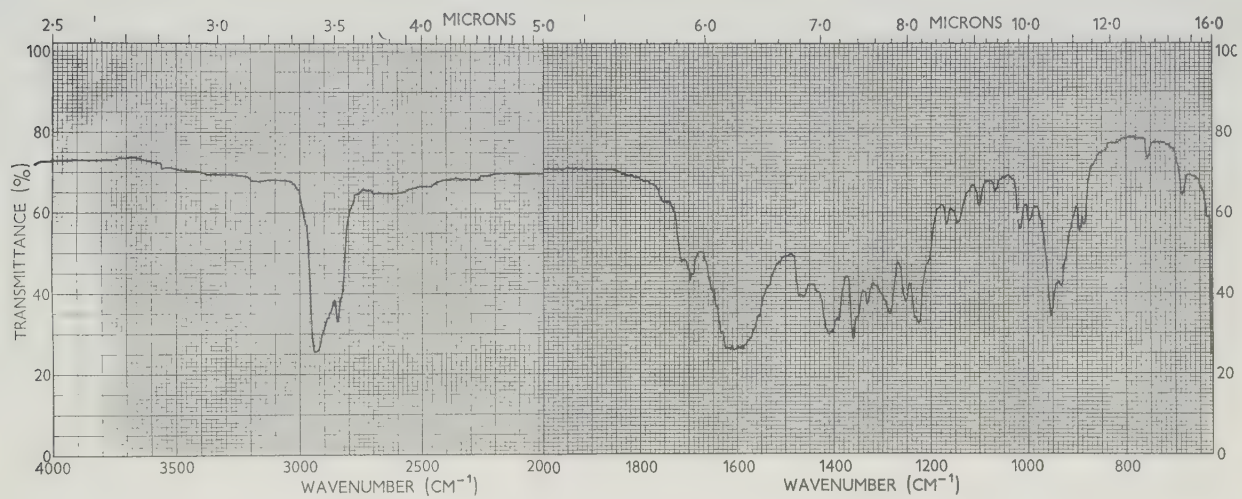
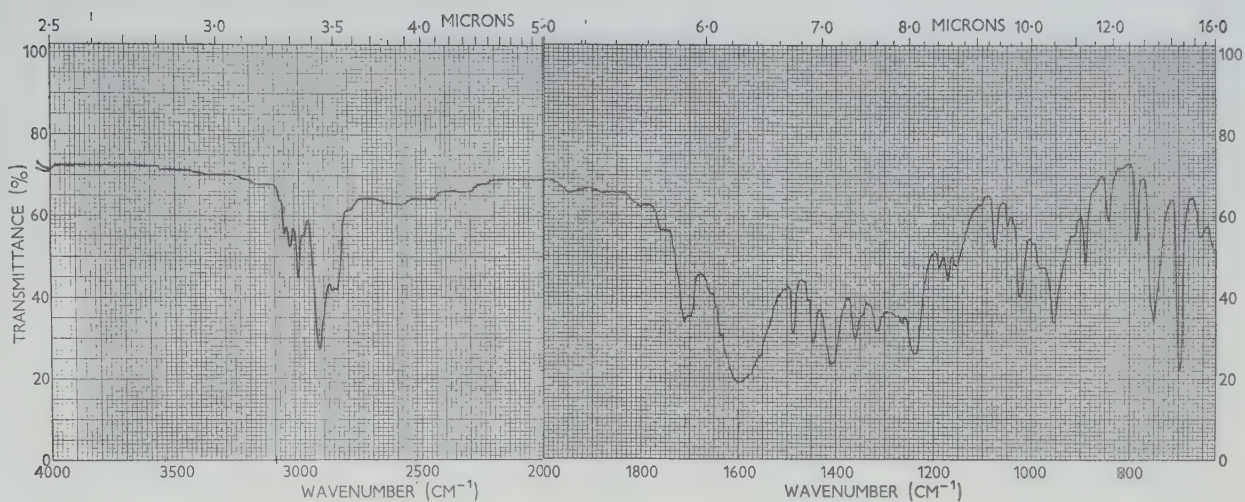
Acétyl-2 phényl-3 cyclohexanone

Spectre n° 5

Acétyl-2 tertibutyl-5 cyclohexanone

Spectre n° 6

Acétyl-2 tertibutyl-3 cyclohexanone

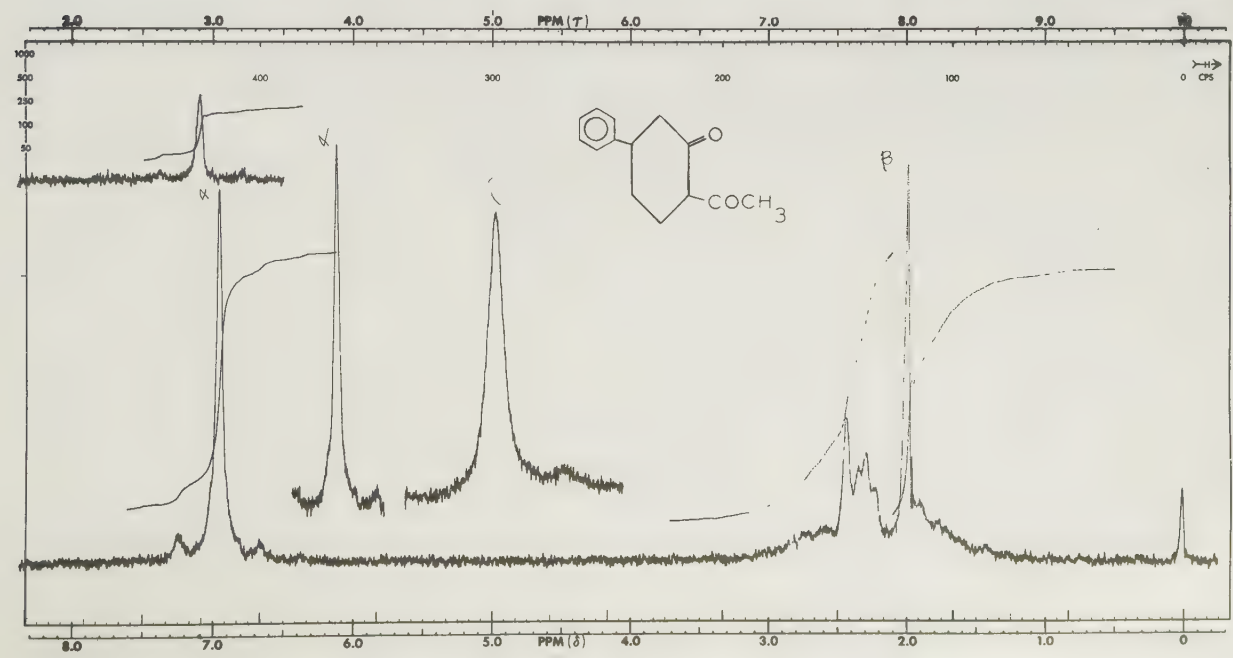
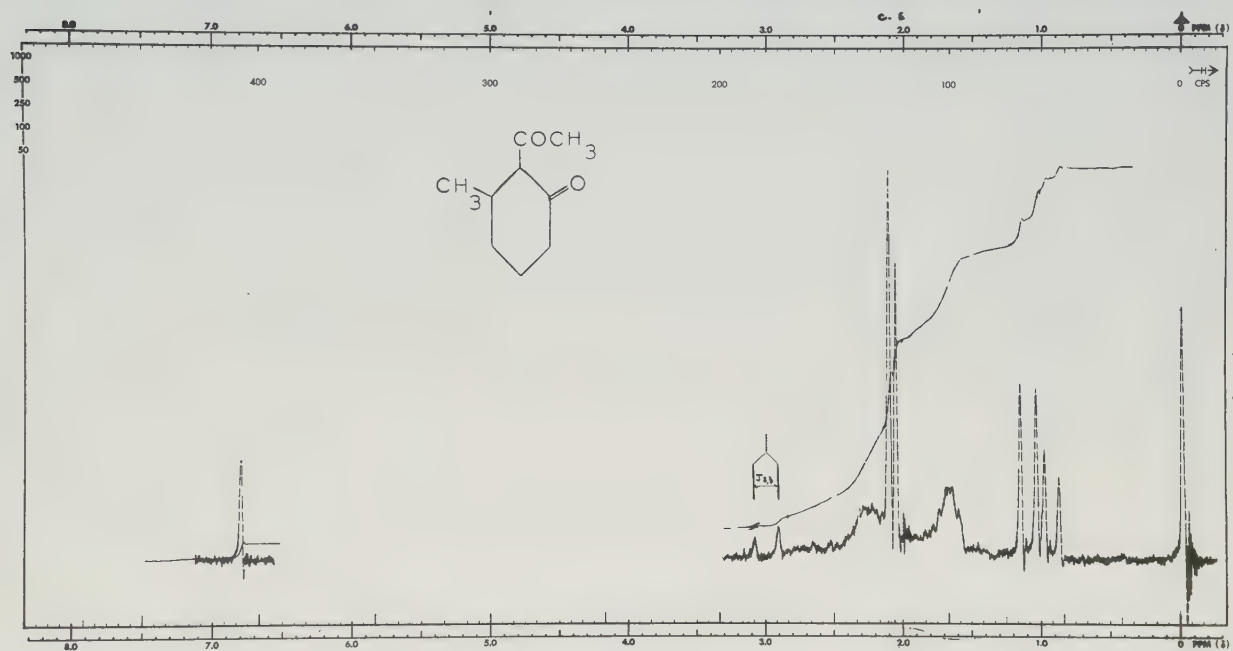
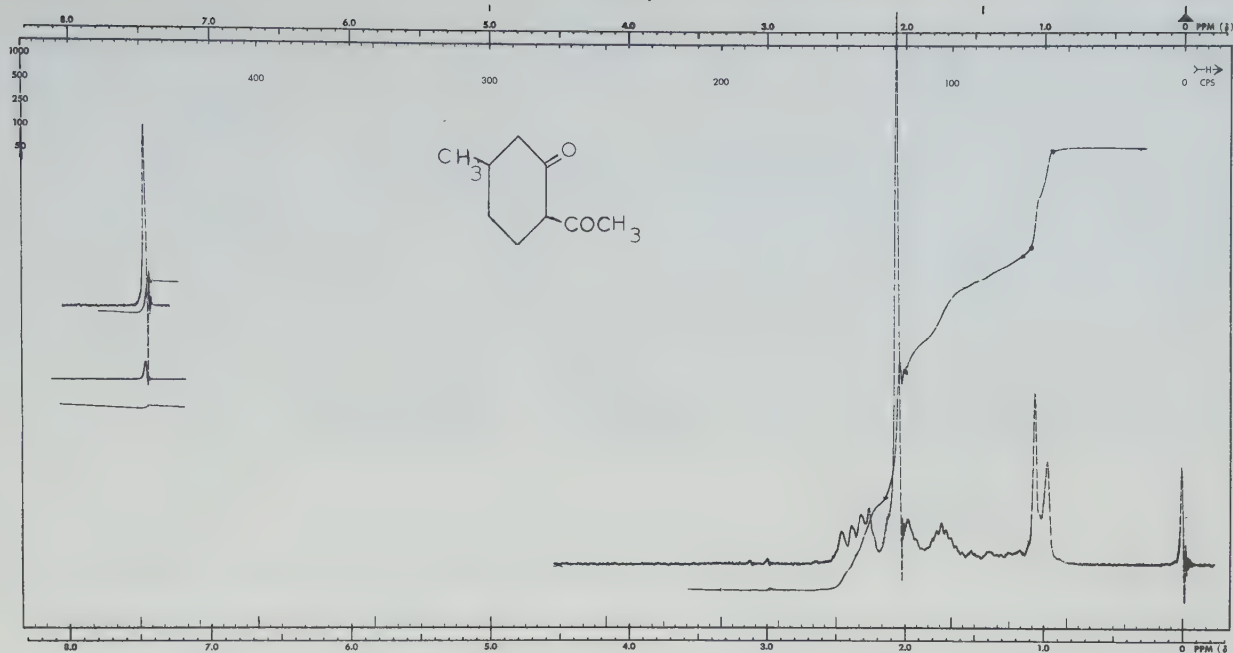


SPECTRES R. M. N.

Spectre n° 1 Acétyl-2 méthyl-5 cyclohexanone

Spectre n° 2 Acétyl-2 méthyl-3 cyclohexanone

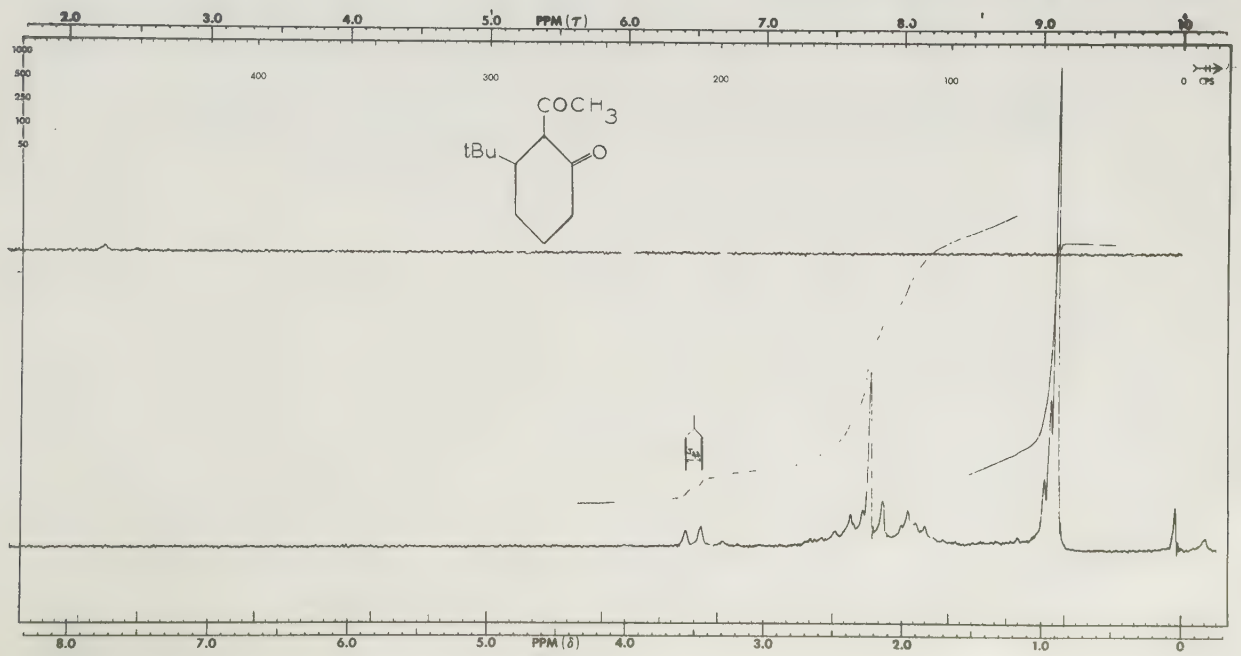
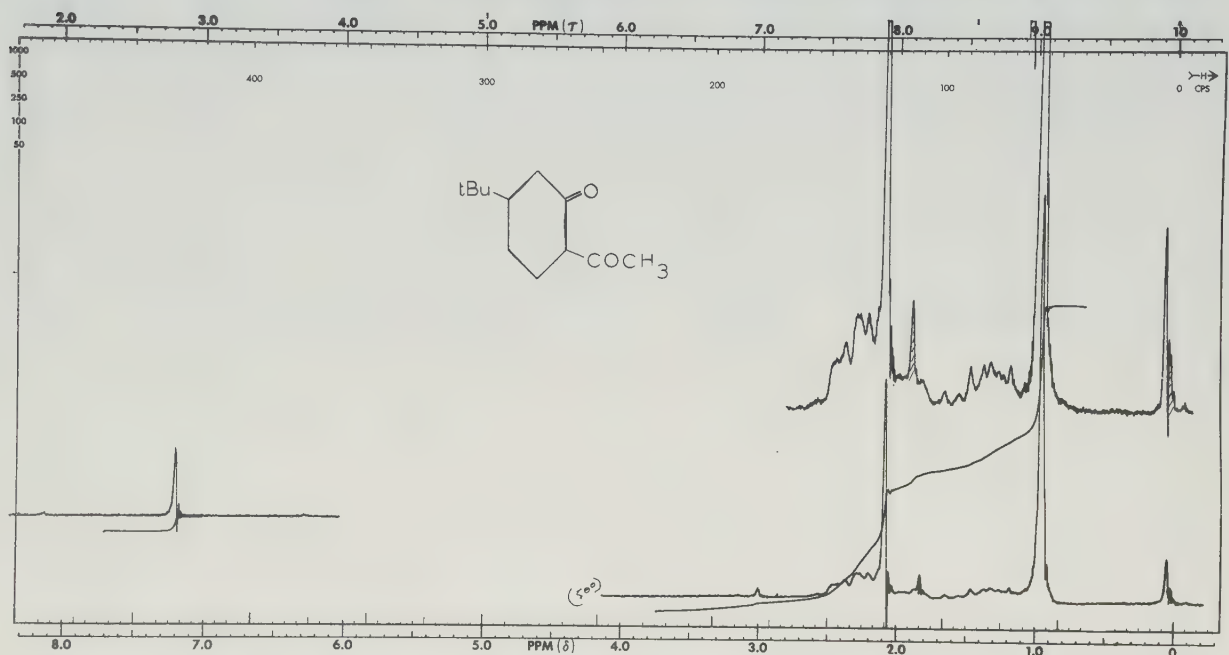
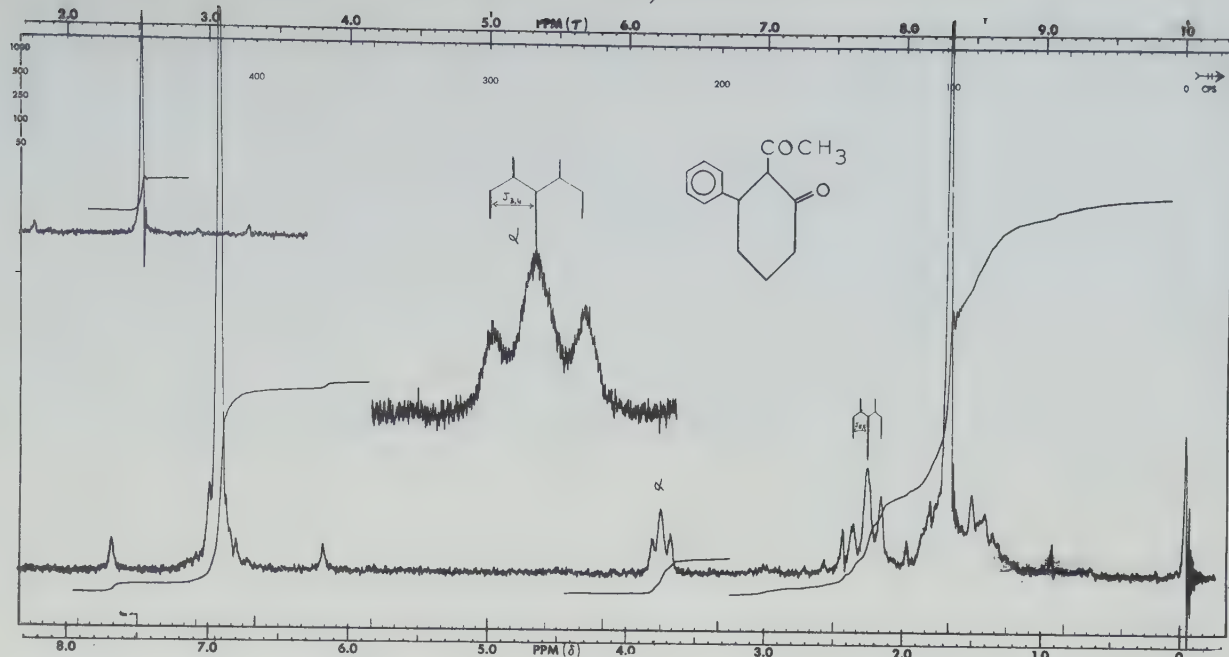
Spectre n° 3 Acétyl-2 phényl-5 cyclohexanone



Spectre n° 4 Acétyl-2 phényl-3 cyclohexanone

Spectre n° 5 Acétyl-2 tertibutyl-5 cyclohexanone

Spectre n° 6 Acétyl-2 tertibutyl-3 cyclohexanone



Spectre n° 7

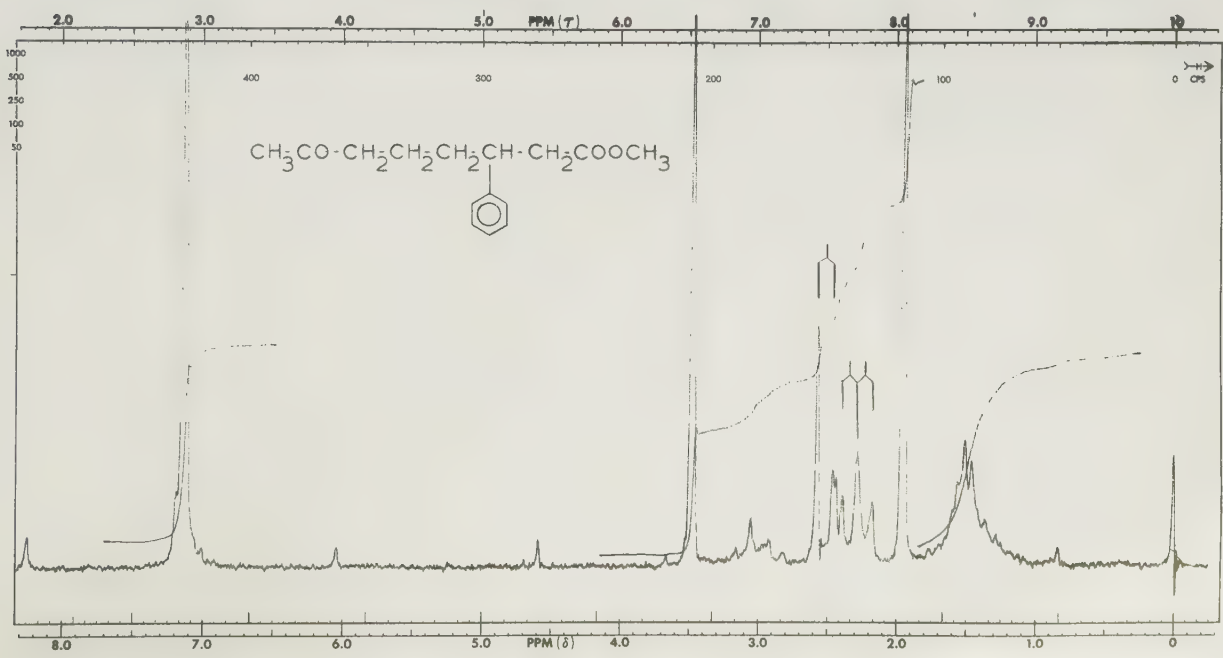
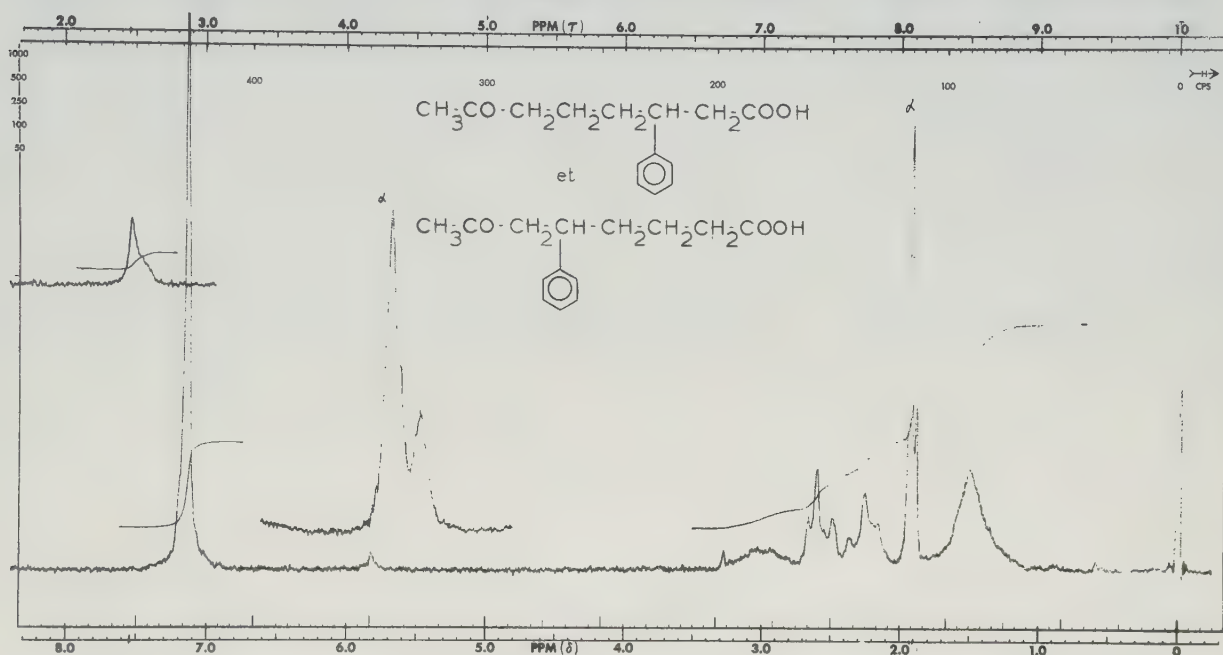
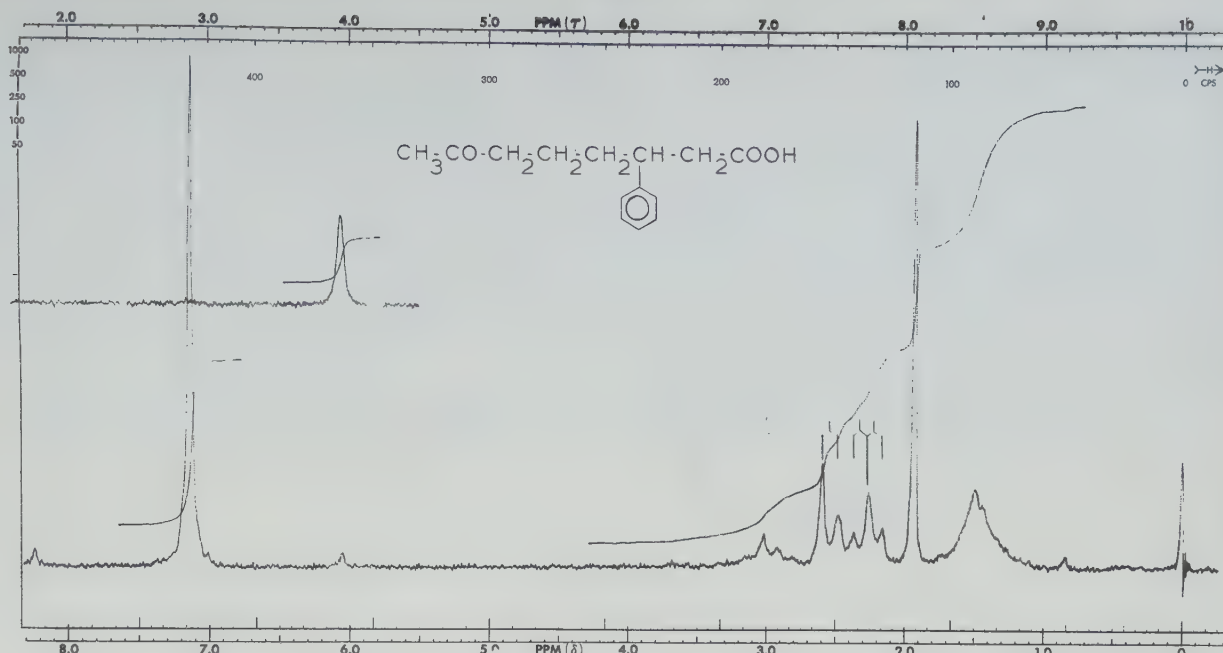
Phényl-3 acétyl-6 hexanoïque

Spectre n° 8

Phényl-3 (et -5) acétyl-6 hexanoïques

Spectre n° 9

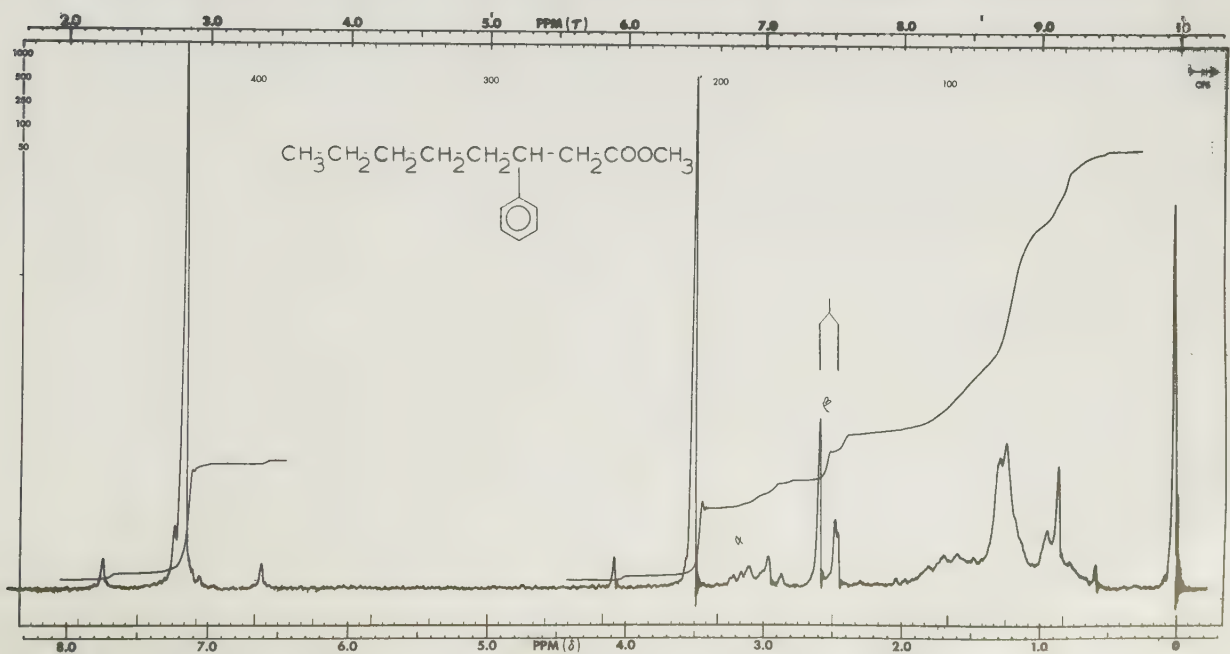
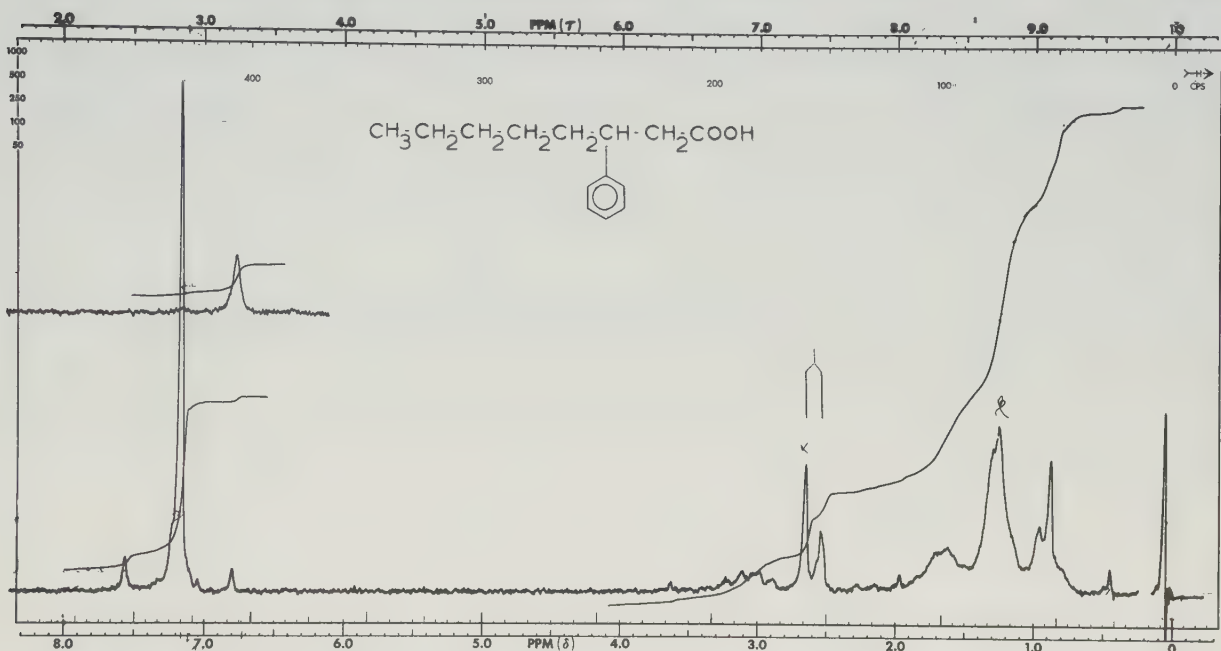
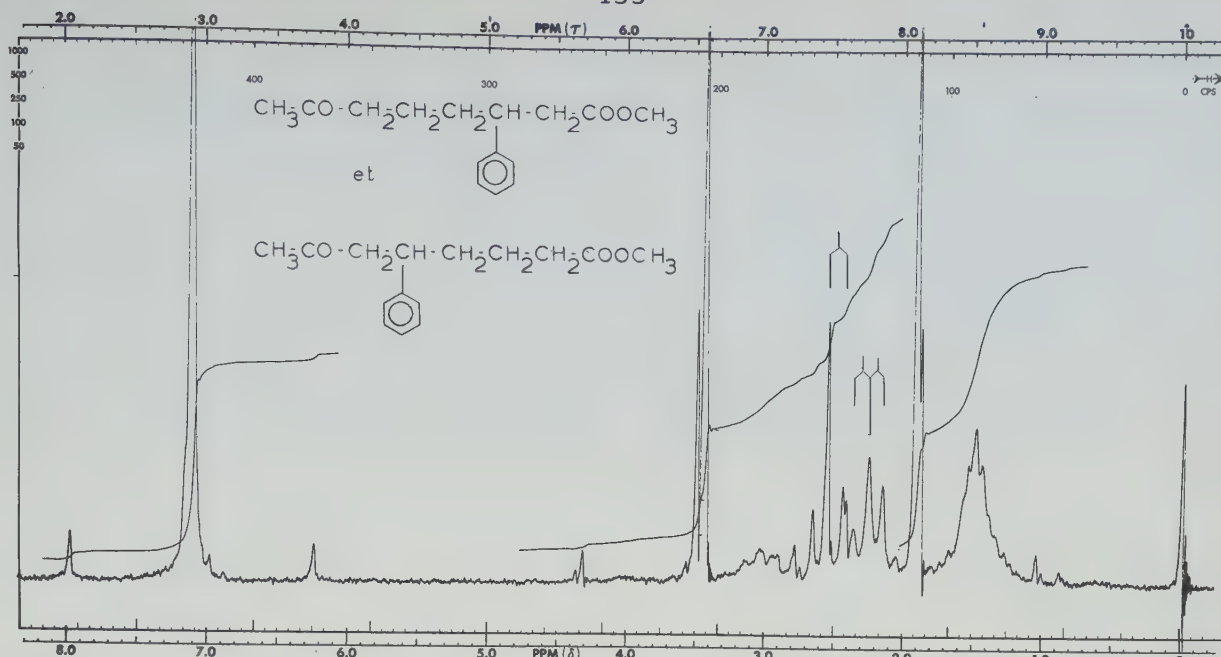
Phényl-3 acétyl-6 hexanoate de méthyle



Spectre n° 10 Phényl-3 (et -5) acétyl-6 hexanoates de méthyle

Spectre n° 11 Phényl-3 octanoïque

Spectre n° 12 Phényl-3 (et -5) octanoïques

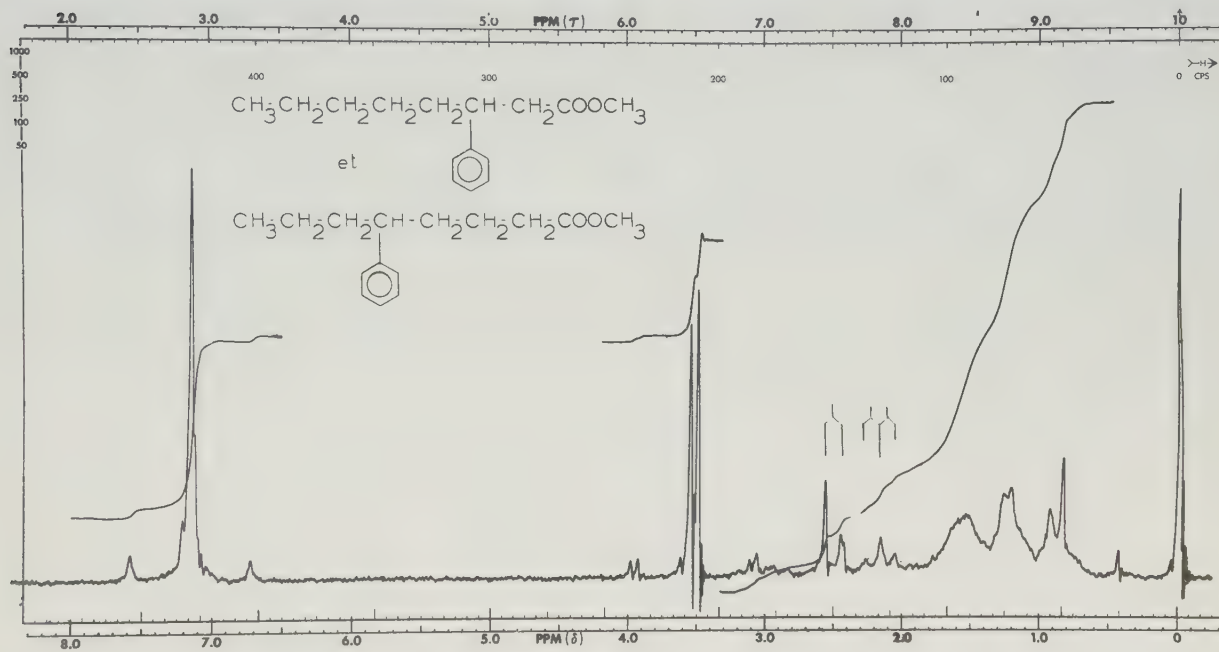
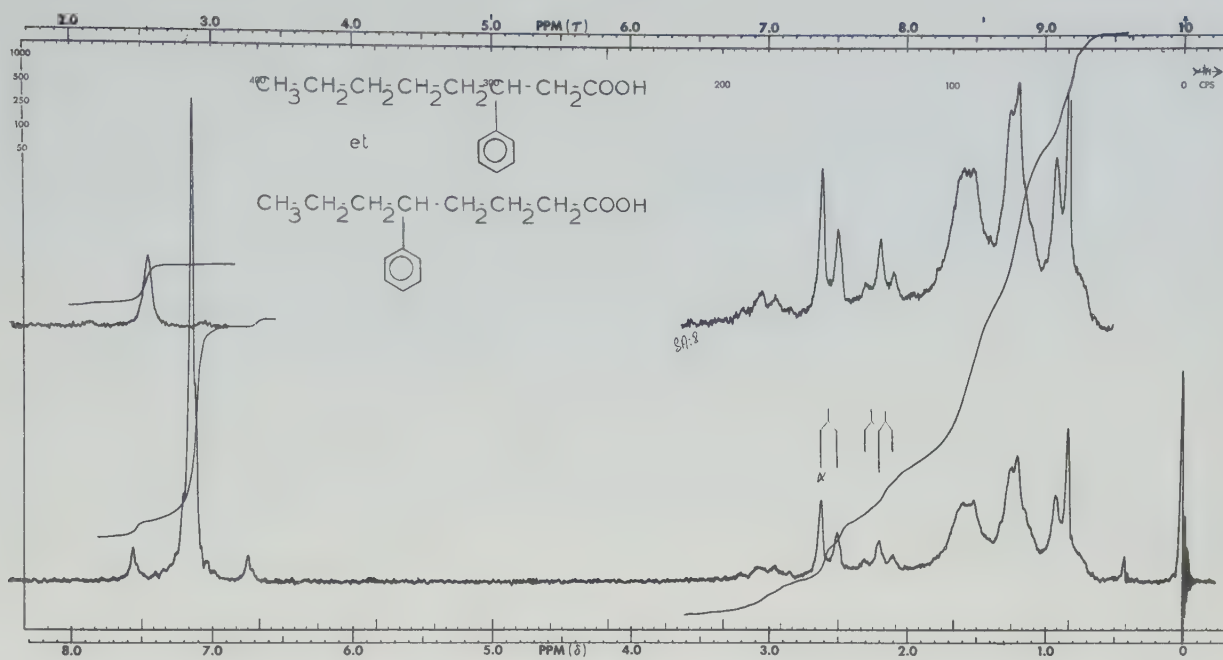


Spectre n° 13

Phényl-3 octanoate de méthyle

Spectre n° 14

Phényl-3 (et -5) octanoates de méthyle



INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. G. LESER, Bull. Soc. chim., 1900, 23, 370.
2. G. LESER, Bull. Soc. chim., 1901, 25, 196.
3. A. W. CROSSLEY et N. RENOUF, J. chem. Soc., 1915, 107, 608.
4. D. Y. CURTIN et R. J. HARDER, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2357.
5. M. TICHY, J. SIPOS et J. SICHER, Collection Czech. chem. Communs, 1962, 27, 2907.
Chem. Abstr., 1963, 59, 1499 h.
6. F. C. NOVELLO, M. E. CARSTY et J. M. SPRAGUE, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 1330.
7. E. D. BERGMANN, SH. BLUMBERG, P. BRACKA et SH. EPSTEIN, Tetrahedron, 1964, 20, 195.
8. G. N. WALKER, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 3664.
9. A. M. DOWNES, N. S. GILL et F. LIONS, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 3464.
10. E. D. BERGMANN, D. GINSBURG et R. PATTO, Organic Reactions, JOHN WILEY, NEW-YORK, 1959, Vol. 10, chap. 3, p. 222.
11. F. F. BLICKE, Organic Reactions, JOHN WILEY, NEW-YORK, 1942, Vol. 1, Chap. 10, p. 303.
12. K. W. BENTLEY et J. C. BALL, J. org. Chem., 1958, 23, 1720.
13. A. N. KOST et V. V. ERSHOV, Zh. obshch. Khim., 1957, 27, 1072, 1722.
Chem. Abstr., 1958, 52, 2842 d, 3782 f.
14. W. S. JOHNSON, J. S. BELEW, L. T. CHINN et R. H. HUNT, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 4995.
15. G. FOREST WOODS, P. H. GRISWOLD Jr., B. H. ARMBRECHT, D. I. BLUMENTHAL et R. PLAPINGER, J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 2028.
16. A. J. BOYD et PH. CLIFFORD, J. chem. Soc., 1920, 117, 1383.
17. D. D. PHILIPS et T. B. HILL, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 3663.
18. F. C. WHITMORE et G. W. PEDLOW, J. amer. chem. Soc., 1941, 63, 758.

19. A.N. KUDRIN, A.N. KOST, V.V. ERSHOV, A.E. TROSHINA ,
N.B. POLYAKOVA, V.A. USPENSKII, P. TERENT'EV et
A. YAKOULEVA, Farmakol. i Toksikol. , 1962, 25 , 437.
Chem. Abstr. , 1963, 58, 1831 a.
20. H. MEERWEIN et D. VOSSEN, J.prakt. Chem. , 1934, 141, 149.
21. C.R. HAUSER, F.W. SWAMER et J. T. ADAMS, Organic Reactions,
JOHN WILEY, NEW-YORK, 1954, Vol. 8, chap. 3, p. 98.
22. J. T. ADAMS et C. R. HAUSER, J. amer. chem. Soc. , 1945, 67, 284 .
23. R.M. MANYICK, F.C. FROSTICK Jr. , J. J. SANDERSON et
C. R. HAUSER, J. amer. chem. Soc. , 1953, 75, 5030.
24. D.S. BRESLOW et C. R. HAUSER, J. amer. chem. Soc. , 1940, 62, 2385.
25. a. H. G. WALKER Jr. , J. J. SANDERSON et C. R. HAUSER, J. amer.
chem. Soc. , 1953, 75, 4109.
b. J. A. DURDEN et D. G. CROSBY, J. org. Chem. , 1965, 30, 1684.
26. J. T. ADAMS et C. R. HAUSER, J. amer. chem. Soc. , 1944, 66, 345.
27. a. M. GORODETSKY, E. LEVY, R. D. YOUSSEFYEH et Y. MAZUR,
Tetrahedron, 1966, 22, 2039.
b. A. N. SAGREDOS, Ann. Chem. , 1967, 700, 29.
28. D. P. N. SATCHELL, Quart. Rev. , 1963, 17, 160.
29. C. E. DENOON Jr. , Organic Syntheses, 1940, XX, 6.
30. C. R. HAUSER, F. C. FROSTICK Jr. et E. H. MAN, J. amer. chem. Soc. ,
1952, 74, 3231.
31. F. C. FROSTICK Jr. , E. H. MAN, J. J. SANDERSON, H. G. WALKER,
R. M. MANYICK et C. R. HAUSER, Résultats non publiés.
32. F. C. YOUNG, F. C. FROSTICK Jr. , J. J. SANDERSON et C. R. HAUSER,
J. amer. chem. Soc. , 1950, 72, 3635.
33. H. O. HOUSE et V. KRAMAR, J. org. Chem. , 1963, 28, 3362 .
34. M. GORODETSKY et Y. MAZUR, J. amer. chem. Soc. , 1964, 86, 5213.
35. A. HANTZCH, Ann. Chem. , 1912, 392, 292.
36. J. L. BURDETT et M. T. ROGERS, J. amer. chem. Soc. , 1964, 86, 2105,
Canad. J. Chem. , 1965, 43, 1516.
37. R. D. CAMPBELL et H. M. GILOW, J. amer. chem. Soc. , 1962, 84, 1440.

38. L. BARDOU, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim. , 1967, 298.
39. H.O. HOUSE et B.M. TROST, J.org. Chem. , 1965, 30, 1341.
40. J. SZMUSZKOVICZ, Advances in Organic Chemistry: Methods and Results, INTERSCIENCE Publishers, NEW-YORK, 1963, Vol. 4 , p. 1-113.
41. K.H. MEYER et H. HOPF, Ber. , 1921, 54, 2227.
42. C. MANNICH et H. DAVIDSEN, Ber. , 1936, 69 , 2106.
43. F.W. HEYL et M.E. HERR, J.amer. chem. Soc. , 1953, 75, 1918
1955, 77, 488.
44. M.E. KUEHNE, J.amer. chem. Soc. , 1959, 81, 5400.
45. a. R. FUSCO, G. BIANCHETTI et D. POCAR, Gazz. chim. ital. , 1961, 91, 933-825.
b. D. POCAR, G. BIANCHETTI et P. DALLA CROCE, Gazz. chim. ital. , 1965, 95, 1220.
c. G. BIANCHETTI, D. POCAR, P. DALLA CROCE et A. VIGEVANI, Ber. , 1965, 98, 2715.
46. a. G. OPITZ, H. HELLMAN et H.W. SCHUBERT, Ann. Chem. , 1959 , 623, 112-119.
b. G. OPITZ, H. MILDENBERGER et H. SUHR, Ann. Chem. , 1961, 649, 36-47.
c. G. OPITZ et F. ZIMMERMANN, Ann. Chem. , 1963, 662 , 178.
d. G. OPITZ et M. KLEEMANN, Ann. Chem. , 1963, 665, 114.
47. a. R. JACQUIER, C. PETRUS et F. PETRUS, Bull. Soc. Chim. , 1966, 33, 2845.
b. R. JACQUIER, F. PETRUS et V.C. PETRUS, Bull. Soc. Chim. , 1964, 31, 13 .
48. H.L. LOCHTE et A.G. PITTMAN, J.org. Chem. , 1960, 25, 1462.
49. G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ et R. TERRELL , J.amer. chem. Soc. , 1963, 85, 207.
50. O.P. VIG, K.L. MATTA, S.K. GUPTA et INDER RAJ, J.Indian. chem. Soc. , 1964, 41, 420.
Chem. Abstr. , 1964, 61 , 13 347 f.

51. S. HÜNIG et M. SALZWEDEL, Ber., 1966, 99, 823.
52. E. J. EISENBRAUN, J. OSIECKI et C. DJERASSI, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 1261.
53. M. KUEHNE, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 837
54. H. HOUSE et M. SHELLENBAUM, J. org. Chem., 1963, 28, 34.
55. S. DANISHEFSKY et M. FELDMAN, Tetrahedron Letters, 1965, 1131.
56. W. GUROWITZ et M. JOSEPH, Tetrahedron Letters, 1965, 4433.
57. W. R. N. WILLIAMSON, Tetrahedron, 1958, 3, 314.
58. S. K. MALHOTRA et F. JOHNSON, Tetrahedron Letters, 1965, 4027.
59. S. KARADY, M. LENFANT et R. WOLFF, Bull. Soc. chim., 1965, 32, 2472.
60. J. FEENEY, A. LEDWITH et L. H. SUTCLIFFE, J. chem. Soc., 1962, 2023.
61. H. C. BROWN, J. H. BREWSTER et H. SHECHTER, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 467.
62. G. STORK, R. TERRELL et J. SZMUSZKOVICZ, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 2029.
63. a. S. HÜNIG, E. BENZING et E. LÜCKE, Ber., 1957, 90, 2833.
b. S. HÜNIG et E. LÜCKE, Ber., 1959, 92, 652.
c. S. HÜNIG et W. LENDLE, Ber., 1960, 93, 909-913.
64. G. OPITZ et E. TEMPEL, Ann. Chem., 1967, 699, 74.
65. a. G. OPITZ et E. TEMPEL, Angew. Chem., 1964, 76, 921.
b. G. OPITZ et A. GRIESINGER, Ann. Chem., 1963, 665, 101.
66. R. JACQUIER et G. MAURY, Bull. Soc. chim., 1967, 320.
67. B. EISTERT et R. WESSENDORF, Ber., 1961, 94, 2590.
68. R. N. LACEY, J. chem. Soc., 1960, 1625.
69. I. A. KAYE et R. S. MATTHEWS, J. org. Chem., 1963, 28, 325.
70. M. I. KABACHNIK, S. T. IOFFE, E. M. POPOV et K. V. VATSURO, Tetrahedron 1961, 12, 76.
71. B. EISTERT et W. REISS, Ber., 1954, 87, 92.

72. B. EISTERT, F. ARNDT et E. AYCA, Ber., 1951, 84, 156 .
73. M. LAMANT, O. RIOBE et F. BUSSIERE, Bull.Soc. Chim. , 1963, 30, 2895.
74. S. FORSEN, F. MERENYI et N. NILSSON, Acta. chem. Scand. , 1964, 18, 1208 .
75. a. R. JACQUIER et G. MAURY, Bull.Soc. Chim. , 1967, 316.
 b. R. JACQUIER et G. MAURY, C. R. Acad. Sci. , 1963, 257, 2500.
76. J. U. LOWE et L. N. FERGUSON, J. org. Chem. , 1965, 30, 3000.
77. R. L. LINTVEDT et H. F. HOLTZCLAW Jr. , J. amer. chem. Soc. , 1966, 88, 2713.
78. R. D. CAMPBELL et H. M. GILOW, J. amer. chem. Soc. , 1960, 82, 5426.
79. C. GIESSNER-PRETTRE, C. R. Acad. Sci. , 1960, 250, 2547.
80. J. L. BURDETT, Dissertations Abstracts, 1964, 25, 2250.
81. J. C. POIMBOEUF, Thèse Ingénieur-Docteur, LYON, 1966, p. 81.
82. J. K. O'LOANE, C. M. COMBS et R. L. GRIFFITH, J. org. Chem. , 1964, 29, 1730.
83. F. A. L. ANET, Canad. J. chem. , 1961, 39, 2262.
84. KASUE KONDO, YOSHIKAZU KONDO, TSUNEMATSU TAKEMOTO et TSUNEO IKENOUE, Kogyo Kagaku Zasshi. , 1965, 48, 1404.
 Chem. Abstr. , 1965, 63, 16 155 b.
85. S. J. RHOADS, J. org. Chem. , 1966, 31, 171.
86. R. S. RASMUSSEN, D. D. TUNICLIFF et R. R. BRATTAIN, J. amer. chem. Soc. , 1949, 71, 1068.
87. I. M. HUNSBERGER, R. KETCHAM et H. S. GUTOWSKY, J. amer. chem. Soc. , 1952, 74, 4839.
88. L. J. BELLAMY, The infra-red spectra of complex molecules, J. WILEY and sons, F. N. C. , NEW-YORK, 1962, p. 132.
89. S. J. RHOADS, J. C. GILBERT, A. W. DECORA, T. R. GARLAND, R. J. SPANGLER et M. J. URBIGKIT, Tetrahedron, 1963, 19 , 1625.
90. A. E. GILLAM et E. S. STERN, An introduction to electronic absorption spectroscopy in Organic Chemistry, EDWARD ARNOLD, L. T. D. Publishers, LONDON, 1962, p. 105-107.

91. E.W. GARBISCH, Jr., J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1696.
1965, 87, 505.
92. I. DEUTSCH et K. DEUTSCH, Tetrahedron Letters, 1966, 1849.
93. E.W. GARBISCH Jr. et J.G. RUSSELL, Tetrahedron Letters, 1967, 29.
94. P.F. CASALS, Bull. Soc. Chim., 1963, 30, 253.
95. J. CHARLES, Thèse Ingénieur-Docteur, LYON, 1964, p. 10-14.
96. J.T. ADAMS et C.R. HAUSER, J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 1220.
97. P. MARONI et J.E. DUBOIS, C.R. Acad. Sci., 1953, 236, 90.
98. R.H. HOLM et F.A. COTTON, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 5658.
99. a. W. RIED et A. MEYER, Ber., 1957, 90, 2841.
b. T. POSNER, Ber., 1901, 34, 3975.
100. a. J. ELGUERO et R. JACQUIER, C.R. Acad. Sci., 1965, 260, 606.
b. J. ELGUERO, R. JACQUIER et H.C.N. TIEN DUC, Bull. Soc. Chim., 1966, 33, 3727.
101. G. LESER, C.R. Acad. Sci., 1905, 141, 1032.
102. E. BAUER, Ann. chim. phys., 1914, 1, 393.
103. C.R. HAUSER, F.W. SWAMER et B.I. RINGLER, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 4023.
104. P.J. HAMRICH Jr.; C.F. HAUSER et C.R. HAUSER, J. org. Chem., 1959, 24, 583.
105. S. HÜNIG, E. LÜCKE et E. BENZING, Ber., 1958, 91, 129.
106. R.G. PEARSON et E.A. MAYERLE, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 926.
107. W.M. KUTZ et H. ADKINS, J. amer. chem. Soc., 1930, 52, 4391.
108. H.O. HOUSE, Modern Synthetic Reactions, W.A. BENJAMIN, INC., NEW-YORK, AMSTERDAM, 1965, Chap. 9, p. 280.
109. WOLFF, Ann. Chem., 1912, 394, 86.
110. D. TODD, Organic Reactions, J. WILEY and Sons Inc., LONDON, 1948, Vol. 4, chap. 8, p. 378.
111. A.A. BALANDIN et D.N. VASKEVITCH, J. gen. chem. URSS, 1936, 6, 1878.
Chem. Abstr., 1937, 31, 4575.

112. M. D. SOFFER, M. B. SOFFER et K. W. SHERK, J. amer. chem. Soc., 1947, 64, 1435.
113. C. H. HERR, F. C. WHITMORE et R. W. SCHIESSLER, J. amer. chem. Soc., 1947, 64, 2061.
114. HUANG-MINLON, J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 2487.
J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 3301.
115. S. HÜNIG, E. LÜCKE et W. BRENNIGER, Organic Syntheses, 1963, 43, 34.
116. J. BORNSTEIN et F. NUNES, J. org. Chem., 1965, 30, 3324.
117. D. E. AMES et R. E. BOWMAN, J. chem. Soc., 1950, 329.
118. R. HELG, F. ZOBRIST, A. LAUCHENAUER, K. BRACK, A. CALIEZI, D. STAUFFACHER, E. ZWEIFEL et H. SCHINZ, Helv. Chim. Acta, 1956, 39, 1269.
119. J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER et H. J. BERNSTEIN, Canad. J. chem., 1957, 35, 65.
J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER et H. J. BERNSTEIN, High-resolution Nuclear Magnetic Resonance, Mc. GRAW-HILL Book company Inc., NEW-YORK, 1959, chap. 6, p. 128.
120. a. R. M. SILVERSTEIN et C. CLAYTON-BASSLER, Spectrometric Identification of Organic Compounds, J. WILEY and sons, Inc. NEW-YORK, LONDON, 1963, chap. 4, p. 84.
b. R. M. SILVERSTEIN et C. CLAYTON-BASSLER, Spectrometric Identification of Organic Compounds, J. WILEY and sons, Inc. NEW-YORK, LONDON, 1963, chap. 2, p. 12.
121. G. DESCOTES et S. LAURENT, C. R. Acad. Sci., 1967, 264, 714.

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

INTERACTIONS STERIQUES 1,3 EN SERIE CYCLIQUE

Vu :

Les Membres du Jury ,

J. DREUX

G. DESCOTES

A. LAURENT

Vu et approuvé

Le Doyen de la Faculté des Sciences

J. BRACONNIER

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le 24 Avril 1967

Le Recteur

P. LOUIS

L M D

99, Av. de Saxe, LYON
Dépôt Légal - Mai 1967

